

HYPOPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES

(A PROPOS DE 3 OBSERVATIONS DONT 1 CAS FAMILIAL)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 19 Décembre 1973

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

CHRISTIANE ALLUIN

ancienne Externe des Hôpitaux d'Amiens

Attestée de Pédiatrie et Puériculture

Président du Jury : M. le Professeur LORRIAUX

Juges M. le Professeur MIZON

M. le Professeur QUICHAUD

M. le Professeur PIUSSAN

HYPOPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES

(A PROPOS DE 3 OBSERVATIONS DONT 1 CAS FAMILIAL)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 19 Décembre 1973

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

CHRISTIANE ALLUÏN

ancienne Externe des Hôpitaux d'Amiens

Attestée de Pédiatrie et Puériculture

Président du Jury : M. le Professeur LORRIAUX

Juges M. le Professeur MIZON

M. le Professeur QUICHAUD

M. le Professeur PIUSSAN

A notre Président de Thèse
Monsieur le Professeur LORRIAUX
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Officier de l'Ordre des Palmes Académiques
Chevalier de l'Ordre du Mérite

Vous nous avez fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette Thèse
et vous nous avez accueillie avec bien-
veillance.

Jeune externe, nous avons bénéficié de
votre enseignement au lit du malade
et admiré vos qualités professionnelles.
Permettez-nous de vous exprimer ici
notre profond respect et notre recon-
naissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551524_0015

A NOS JUGES :

- Monsieur le Professeur MIZON

Professeur titulaire à titre personnel,
de Médecine générale et thérapeutique
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Vous avez bien voulu nous témoigner votre attention bienveillante en siégeant à ce jury. Nous avons pu apprécier, au cours de notre formation médicale, votre compétence et les qualités de coeur que vous mettez au service de vos collaborateurs et de vos malades. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

- Monsieur le Professeur QUICHAUD

Professeur Titulaire de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques.

Un semestre dans votre Service, nous a permis de remarquer particulièrement votre rigueur scientifique et votre profond respect du malade.

Veuillez trouver, dans ce modeste travail, le témoignage de notre respectueuse considération.

- Monsieur le Professeur PIUSSAN

Maître de Conférence Agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites de siéger parmi nos juges. L'intérêt que vous avez bien voulu nous porter en cette occasion suscite notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur A.FOURNIER
Professeur de Clinique Médicale Infantile
à la Faculté libre de Lille
Médecin-Chef de l'Hôpital Saint Antoine de Lille
Chevalier de l'Ordre du Mérite.

Vous nous avez accueillie dans votre Service,
ce qui nous a permis, au contact de vos émi-
nentes qualités de Clinicien et d'homme, d'ai-
mer cette profession et d'y persévérer.
Puisse ce travail que vous avez inspiré, vous
exprimer notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur PONTE¹
Professeur sans Chaire , de Clinique de
Pédiatrie et Puériculture
à l'Hôpital CALMETTE de Lille.

Nous avons eu la chance, en travaillant
dans votre Service, de bénéficier de vo-
tre grande expérience en néonatalogie.
Veuillez trouver ici l'expression de
notre profonde gratitude.

A Messieurs les Professeurs

A Messieurs les Assistants

des Services de l'Hôpital CALMETTE
et du Centre Hospitalier Régional
de Lille.

Notre respectueuse reconnaissance pour
l'enseignement que vous nous dispensez.

A Mademoiselle A. PAULI

Professeur Agrégé de Clinique Médicale Infantile

Médecin Assistant de l'Hôpital Saint Antoine de Lille

Votre enthousiasme et votre dévouement
inépuisable au service des malades et des
étudiants nous ont encouragé à poursuivre
notre formation de pédiatrie.

Soyez assurée de notre profonde recon-
naissance.

A Monsieur le Professeur J. COUSIN

Professeur Agrégé

Médecin des Hôpitaux de la Faculté libre de Lille.

Vos conseils nous furent précieux dans
la réalisation de ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous remercier
pour la clarté de votre enseignement et
votre grande sollicitude à notre égard.

A Mademoiselle le Docteur J. HUGUET

Chef de Clinique de l'Hôpital Saint Antoine de Lille

Vous avez partagé nos inquiétudes et nos
joies et soutenue par votre confiance et
le don de votre amitié.

Merci.

A mes Parents

En témoignage de ma profonde
affection et de ma reconnais-
sance pour les sacrifices qu'
ils se sont imposés.

A mes Frères

A ma Belle-Soeur

A toute ma Famille

A mes Amis

Avec toute mon affection.

A la mémoire du Docteur A.DEGAND

Aux Religieuses Franciscaines de la Propagation de la foi.

INTRODUCTION

Trois siècles séparent la description anatomique des glandes surrénales par EUSTACHIUS et la relation clinique de l'insuffisance surrénale chronique. Le nom du dermatologue anglais Thomas ADDISON reste attaché à cette affection dont il publiait en 1855 les principaux symptômes : l'anorexie et l'asthénie au début puis l'association d'une anémie, de prostration, de modification du pouls, de vomissements et de mélanodermie. Longtemps cette maladie est restée une entité clinique et anatomique. En 1932, LOEB attire l'attention sur les perturbations électrolytiques. L'hyponatrémie et l'hyperkaliémie sont les premières manifestations décrites.

Depuis une trentaine d'années un nouveau pas est franchi avec la possibilité de doser les métabolites hormonaux dans les urines puis dans le sang. C'est ce progrès qui permet de rattacher à l'insuffisance surrénale certaines déshydratations aiguës du nourrisson. De même sont ainsi individualisées les hyperplasies congénitales des surrénales par déficit enzymatique qui étaient auparavant assimilées à l'insuffisance surrénale chronique.

Chez l'enfant de moins de 15 ans, l'insuffisance surrénale chronique est une éventualité plus rare que chez l'adulte. JAUDON, en 1946 (79), collige 99 observations dans la littérature sur une période de 90 années. Il note déjà la place privilégiée de la symptomatologie digestive et la fréquence des crises de vomissements, redoutables par l'état de déshydratation extrême qu'elles entraînent. Le pronostic est très péjoratif et la survie ne dépasse pas 4 ans chez ces enfants que l'on ne sait pas traiter.

A cette époque l'étiologie tuberculeuse domine nettement : 95 % des

cas. Dans 8 cas seulement les lésions histologiques correspondent à une atrophie primitive des surrénales. Dans cette statistique 78,7 % des enfants ont plus de 10 ans et la fréquence est deux fois plus importante chez le garçon que chez la fille. Trois observations seulement concernent des nourrissons de moins de 2 ans et pour deux d'entre eux le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales peut être posé devant les signes d'hyperandrogénie.

Le premier cas d'insuffisance surrénale chronique du nourrisson est donc celui de JAUDON (78) publié en 1946 : Il s'agissait d'une petite fille de 4 mois qui, grâce au traitement par la DOCA et les extraits surrénaliens, était encore vivante à 3 ans.

En 1961, TURPIN (164) dans son étude sur l'atrophie corticosurrénale de l'enfant apporte 77 nouveaux cas d'insuffisance surrénale chronique.

DHOM, cité par KURZ (89), en 1965 aurait colligé 180 cas. Ceci est la dernière statistique que nous connaissions concernant l'insuffisance surrénale de l'enfant de moins de 15 ans. Cet auteur distingue 3 groupes étiologiques :

- La dystrophie corticosurrénale primaire : 56 % des cas,
- La perturbation du développement néonatal du cortex : 39 % des cas,
- La tuberculose : 5 % des cas.

C'est le groupe des hypoplasies congénitales des surrénales qui va nous intéresser dans ce travail car elles sont classiquement l'apanage du nourrisson. A cet âge, en effet, il représente l'étiologie presque exclusive de l'insuffisance surrénale globale. Le tableau clinique révélateur d'une hypoplasie est celui d'une insuffisance surrénale aiguë avec quelques particularités sémiologiques propres à cet âge, en particulier la perte de sel. Avec les seuls éléments cliniques et biologiques d'utilisation courante, le déficit est assez facilement évoqué, mais l'étude anatomique et histologique des surrénales est indispensable pour affirmer la lésion causale ; cette affection est en effet secondaire à une anomalie de développement des glandes surrénales.

ROSELLI (140) en 1965 ne retient dans sa publication que les 25 cas d'hypoplasies des surrénales prouvés anatomiquement. Avec les mêmes critères

on peut actuellement en compter 48 cas. Néanmoins on ne peut pas rejeter systématiquement les observations où l'étude anatomique fait défaut. Toute autre cause d'insuffisance surrénale étant éliminée, l'argument de fréquence permet, en fait, chez le nourrisson, de maintenir le diagnostic d'hypoplasie congénitale des surrénales.

Nous avons colligé dans la littérature 92 observations. Pour 34 d'entre elles le diagnostic n'est que probable, soit que l'enfant décédé n'ait pas fait l'objet d'un examen autopsique, soit que le sujet survive grâce au traitement.

La pathogénie de cette affection est inconnue. Plusieurs théories ont été soulevées pour expliquer le trouble de développement de la glande surrénale. Parmi celles-ci l'hypothèse d'une transmission héréditaire de l'affection est de plus en plus envisagée. En effet, dans de nombreuses observations, le caractère familial de la maladie est assez troublant. Le premier cas familial est celui de MOSIER (116), publié en 1956, concernant deux jumelles. ROSELLI (140), en 1965, collige 8 observations familiales et note la fréquence des décès par déshydratation aiguë non étiquetée, dans ces familles. On connaît actuellement 23 cas familiaux d'hypoplasie congénitale des surrénales.

Nous présentons 3 observations d'insuffisance surrénale du nourrisson recueillies à l'Hôpital Saint Antoine dans le service du Professeur FOURNIER. L'histoire de ces enfants illustre assez bien les différents aspects sous lesquels se présente cette affection et les problèmes diagnostiques soulevés par la découverte d'un syndrome de perte de sel chez le nourrisson. De plus les 2 premiers cas concernent 2 frères dont la maladie débute en période néonatale.

Nous avons ensuite colligé sous forme de tableaux les 92 observations de la littérature pour lesquelles l'hypoplasie des surrénales est prouvée ou probable. Elles nous serviront de point de départ pour l'étude clinique et biologique. Le diagnostic différentiel ne sera pas envisagé de manière livresque. En effet l'observation N° 2, pour laquelle le diagnostic a longtemps erré, offre un exemple pratique de cheminement de la pensée en présence d'un syndrome de perte de sel. Enfin nous tenterons, à partir des constatations anatomopathologiques, d'apporter quelque lumière sur la pathogénie de cette affection.

I. OBSERVATIONS PERSONNELLES.

Observation N° 1 :

Hervé H... est hospitalisé le 23 Mai 1962 à l'âge de 18 jours pour perte de poids progressive depuis la naissance et déshydratation.

Histoire de la maladie :

Le terme était dépassé depuis 20 jours, en principe, lorsque la mère accouchait, à domicile, de ce quatrième enfant. La grossesse s'était déroulée sans incident, l'accouchement lui-même fut facile et le bébé, d'un poids honorable, 3090 gr, n'inspirait aucune inquiétude au médecin accoucheur.

Cependant, dès les premiers jours, se manifeste une anorexie que l'on essaie de vaincre en modifiant plusieurs fois la diététique. Ces mesures s'avèrent sans résultat sur la courbe de poids qui s'infléchit obstinément. Ceci inquiète la mère dont les trois premiers enfants, trois filles nourries au sein, avaient poussé sans histoire. Le 15ème jour de la vie apparaissent des vomissements, sans diarrhée, sans fièvre, et dont la répétition se complique bientôt de déshydratation. Le médecin traitant adresse d'urgence le nourrisson dans le service.

A l'entrée dans le service, Hervé, âgé de 18 jours ne pèse que 2540 g. L'amaigrissement et la déshydratation sont évidents, la fontanelle est déprimée, la peau de l'abdomen garde le pli, la langue et les muqueuses sont sèches. On

note en outre un regard angoissé, un teint gris, une cyanose péri-buccale, signes révélateurs d'un collapsus périphérique menaçant. La rehydratation est entreprise sans délai après prélèvement de quelques ml de sang.

Les électrolytes sanguins sont très perturbés en particulier le sodium = 118 mEq/l, Chlore = 100 mEq/l. Potassium non dosé en raison de l'hémo-lyse in vitro. L'urémie est modérément élevée : 0,68 g/l. L'hémogramme et le taux des protides sanguins (66 g/l) ne reflètent que la déplétion en eau du secteur intravasculaire propre à toute déshydratation.

Sous perfusion de serum salé l'état du petit Hervé s'améliore rapidement : 24 heures après l'entrée, l'examen clinique est normal. Il n'existe pas de pigmentation pathologique des téguments. Les organes génitaux ne présentent aucune ambiguïté, les testicules sont dans les bourses. La palpation de l'abdomen ne permet de sentir ni gros reins, ni tumeur. L'auscultation cardiopulmonaire s'avère normale. Enfin l'examen des tympanes ne montre pas d'otite.

Bien que les vomissements ne puissent, à eux seuls, rendre compte des signes cliniques et des perturbations électrolytiques il est raisonnable d'éliminer certaines affections organiques couramment responsables de vomissements à cet âge. Après ingestion de bouillie barytée la radiographie ne montre ni hernie hiatale, ni malposition cardiotubérositaire, ni obstacle au transit digestif.

L'association : vomissements, déshydratation et hyponatrémie sévère évoque d'emblée chez le nourrisson le syndrome de perte de sel de DEBRE-FIBIGER. Chez le garçon on ne peut compter sur les signes d'hyperandrogénie à cet âge et la seule façon d'en faire le diagnostic est de doser les stéroïdes urinaires. Le premier résultat de cet examen devait nous surprendre :

17 cétostéroïdes = 1,05 mg/24 heures
Prégnanetriol = 0

Pour notre laboratoire, ce taux de 17 cétostéroïdes est à la limite supérieure de la normale. Cependant il est trop bas pour une hyperplasie congénitale des surrénales. L'absence de prégnanetriol suffisait pour rejeter ce

diagnostic. Néanmoins une nouvelle détermination est demandée au laboratoire du Professeur JAYLE. Les résultats ne permettent alors aucune discussion :

17 cétostéroïdes = traces

Pregnanetriol = traces

Dans l'intervalle, l'état de Hervé s'est amélioré de jour en jour sous l'effet de la thérapeutique instaurée : injection de 2 mg/jour de D.O.C.A. et régime quotidien enrichi de 1 g de sel de cuisine réparti dans les biberons. Très rapidement les vomissements cessent, l'anorexie disparaît et la courbe de poids se redresse; en 48 heures l'enfant grossit de 200 g. Au bout de 3 jours les injections de Syncortyl sont supprimées. Le poids reste tout d'abord stationnaire puis il augmente régulièrement.

Le 6 juin 1962, son état étant satisfaisant, Hervé est rendu à ses parents. Nous leur demandons simplement de continuer à enrichir le régime en sel, soit 1 g réparti dans les biberons de la journée.

Evolution :

A l'âge de 3 mois, Hervé pèse 5,060 Kg. Vers cette époque on supprime le supplément de sel. Cette mesure n'entraîne ni vomissement, ni perte de poids. Nous revoyons l'enfant à l'âge de 16 mois. L'état général est tout à fait satisfaisant, la balance accuse un poids de 11 Kg 800 et le développement psychomoteur est normal.

Le 24 Octobre 1963, lors d'un examen d'urine avant la deuxième injection du vaccin tétacoq, on découvre une protéinurie chiffrée à 0,45 g/l qui est retrouvée ultérieurement à 0,40 g/l le 16 Novembre et 0,15 g/l le 18 Novembre. Cependant l'examen clinique est rassurant, les autres examens biologiques sont normaux. Le médecin traitant ne pratique pas la vaccination et demande de surveiller les urines. Mais le 15 Décembre 1963, à l'âge de 18 mois 1/2 c'est l'accident fatal. La veille Hervé était simplement fébrile. Cette ascension thermique pouvait avoir une explication rassurante puisque les autres enfants venaient de terminer une rougeole. Cependant le matin au réveil les parents trouvent l'enfant prostré, adynamique, le teint gris, les extrémités froides bien que la température centrale soit très élevée. A l'arrivée du médecin, Hervé est déjà mort. Le diagnostic envisagé et retenu par le praticien est celui de syndrome malin de la

rougeole. Les circonstances du décès n'ont pas permis de vérification anatomique.

Nous devons noter que, d'après le témoignage des parents, Hervé, dès l'âge de 1 an, avait une peau assez pigmentée. Ce signe n'est pas retenu à l'époque; les autres enfants vivant à la campagne sont aussi très bronzés. A posteriori les parents reconnaîtront que le teint du petit Hervé était semblable à celui de Benoît (cas 2) et que durant l'automne, malgré l'absence d'ensoleillement, la pigmentation s'était accentuée.

OBSERVATION N° 2 : Benoît F... né le 2 Novembre 1966.

Cet enfant est hospitalisé dans le service à l'âge de 15 jours pour une déshydratation aiguë.

Anamnèse :

Benoît est le 7ème enfant de parents non consanguins bien portants. Dans cette famille le premier garçon (le 4ème de la fratrie) est décédé brutalement 3 ans auparavant à l'âge de 18 mois (cas 1), les 5 filles au contraire n'ont jamais posé de problème. Au 4ème mois de la grossesse la mère a présenté une infection urinaire qui a bien réagi au traitement. La grossesse se poursuit ensuite normalement jusqu'au terme et la mère accouche facilement d'un garçon de 3.800 g. qui crie immédiatement. Aucun traitement hormonal, notamment par la Cortisone, n'a été prescrit durant la grossesse.

Dès le 4ème jour l'enfant ne termine pas ses biberons et le poids stagne. A la sortie de maternité, au 9ème jour, il ne pèse que 3.460 g. L'anorexie va s'accroître dans les jours suivants et le 16 Novembre toute tentative d'alimentation est suivie de vomissements. Le lendemain, au réveil, les parents sont très vite alertés par le gémissement continu de l'enfant et son teint gris. Benoît est hypotonique, ne réagit pas aux excitations. Sa respiration est rapide et superficielle. Le transfert en milieu hospitalier est décidé immédiatement.

A l'admission dans le service le 17 novembre 1966 l'enfant est moribond. On est frappé d'emblée par :

- la déshydratation extrême et le collapsus périphérique,
- la cyanose généralisée cutanéomuqueuse,
- la teinte ardoisée des téguments faite de l'association de la cyanose et d'une pigmentation particulière de la peau.

Les bruits du coeur sont lointains, le rythme cardiaque est lent, à 3 temps, de type pré-agonique. Il ne semble pas exister de cardiomégalie à la percussion du thorax, le foie n'est pas augmenté de volume. L'examen clinique rapide et sommaire, étant donné l'état de l'enfant, ne révèle par ailleurs que l'existence d'une otite immédiatement paracentésée. La ponction lombaire, faite par prudence, ramène un liquide "eau de roche" biologiquement normal :

cytologie : 4 éléments/ml
 albumine = 0,55 g/ml.

Le traitement symptomatique est entrepris sans délai. En raison du collapsus périphérique il est nécessaire de pratiquer une dénudation de la saphène et de commencer la réanimation sans dosage des électrolytes sanguins. Connaissant l'histoire clinique de son frère Hervé, nous pensons à une perte de sel et décidons de traiter Benoit de la même façon. Durant les 24 premières heures il reçoit :

- 450 ml de sérum dont 350 ml de serum salé isotonique,
- 20 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone,
 2 mg de D.O.C.A. par voie intra-musculaire.

L'amélioration est spectaculaire. Tous les signes de collapsus périphérique disparaissent rapidement, la cyanose s'estompe et Benoit se réhydrate facilement. A la fin de la première journée l'ionogramme sanguin est le suivant :

Sodium = 144 mEq/l
 Chlore = 91 mEq/l
 Potassium = 10 mEq/l (sang hémolysé)
 Bicarbonates = 8 mEq/l.

Or, si l'on considère que nous avons apporté environ 50 mEq de sodium au cours de ces 24 heures, on peut affirmer que la natrémie était basse à l'entrée et

qu'il s'agissait bien d'une déshydratation avec perte de sel.

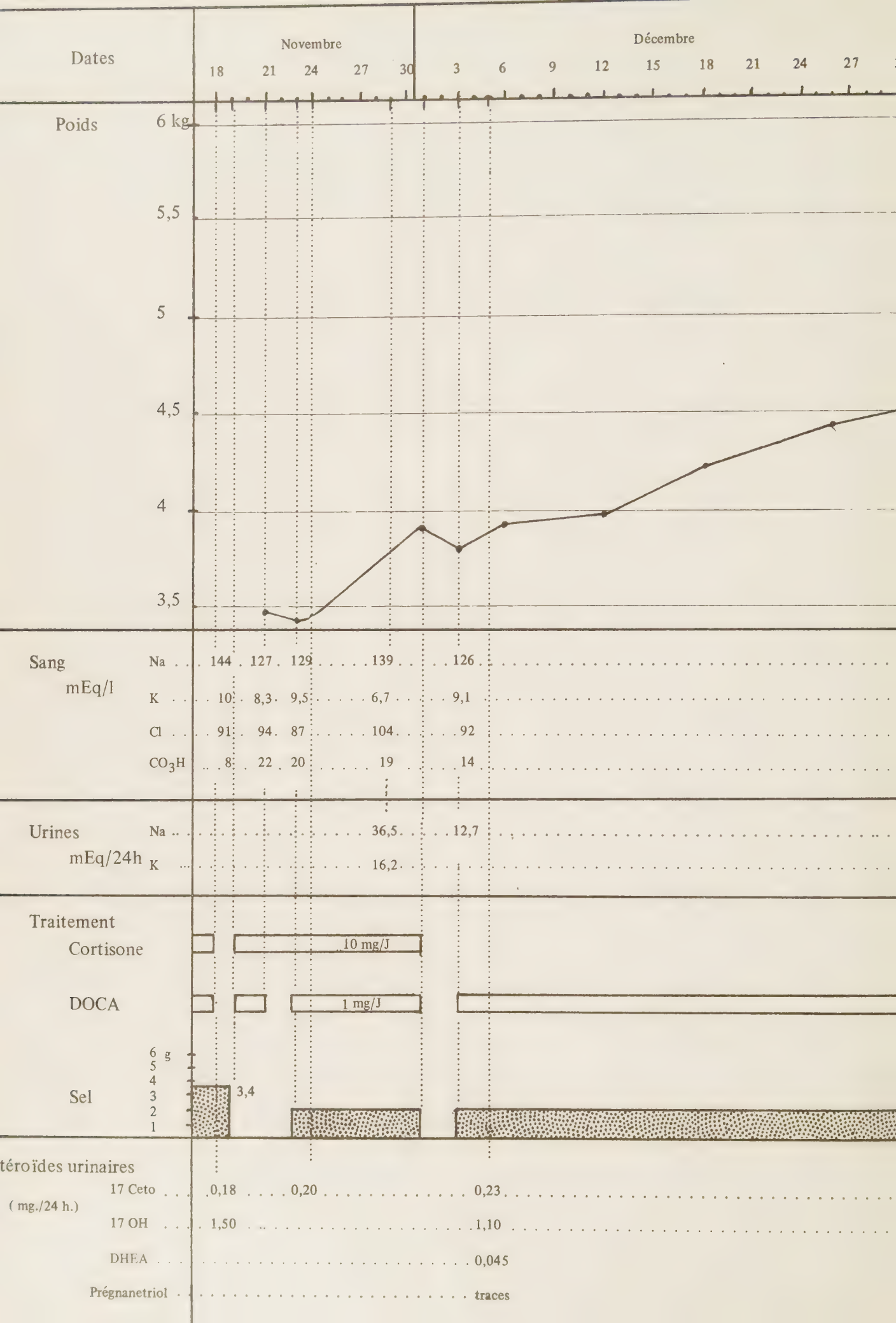
A cet âge, l'argument de fréquence permettait de suspecter un syndrome de DEBRE-FIBIGER; aussi en attendant la confirmation biologique nous traitons ce petit malade par :

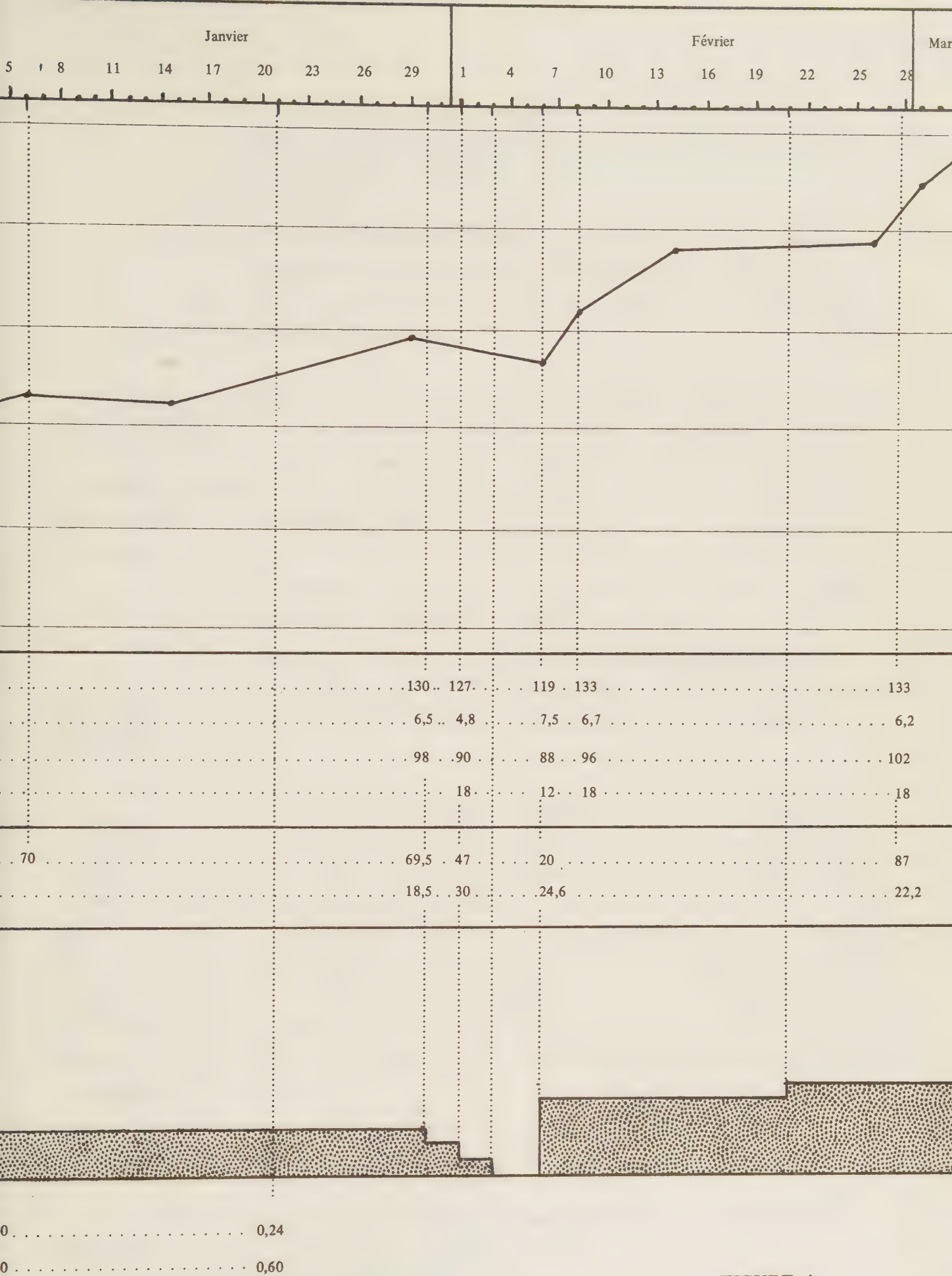
- la Cortisone 10 mg per os
- la DOCA 1 mg par voie intra-musculaire.

Par ailleurs, la perfusion intraveineuse de sérum glucosé et salé s'avère nécessaire pendant 4 jours, car Benoît reste anorexique et vomit dès qu'on essaie de l'alimenter normalement.

Le 21 Novembre notre bébé, âgé alors de 19 jours, pèse 3.450 g. La tension artérielle recherchée par la "Flush method" est à 8 cmHg. L'examen clinique et neurologique est satisfaisant. Les organes génitaux externes sont masculins. Le scrotum est fortement pigmenté mais l'on note aussi que les téguments conservent une teinte légèrement ardoisée dont la signification nous échappe alors. La méthémoglobinémie évoquée est rapidement écartée puisque le sang ne contient que 0,35 % de méthémoglobine. L'enfant allant bien, nous décidons d'étudier les effets du sevrage en DOCA tout en maintenant la Cortisone. Le premier jour le poids reste stationnaire, il n'y a pas d'incident. Mais 48 heures après l'arrêt de la DOCA, l'enfant devient brutalement hypotonique, véritable "poupée de chiffon", et très vite s'installe un état de collapsus périphérique. La kaliémie est alors très élevée, à 9,5 mEq/l. Les injections de DOCA sont donc reprises et l'on ajoute 2 g de sel de cuisine dans les biberons pour corriger la natrémie qui reste basse. Nous recevons alors le résultat du dosage de l'élimination urinaire des stéroïdes hormonaux, effectué le lendemain de l'entrée dans le service. Il n'existe pas d'augmentation des 17 cétostéroïdes; ceci est confirmé lors d'une deuxième détermination (Figure 1). Les métabolites intermédiaires de la chaîne métabolique des androgènes, pregnanetriol et DHEA, sont à un taux normal, inférieur à 0,1 mg/24 heures. Les différentes formes d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit enzymatique, qui s'accompagnent d'un syndrome de perte de sel, peuvent donc être éliminées :

- le syndrome de DEBRE-FIBIGER (déficit en 21 hydroxylase) car on aurait une élimination élevée des 17 cétostéroïdes et du prégnanetriol urinaire.





- la forme hypertensive liée à un déficit en 11 bêtahydroxylase où l'on observe une élévation importante des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxystéroïdes (représentés par le composé S et ses dérivés tétrahydrogénés).
- le syndrome de BONGIOVANNI (déficit en 3 bêta-ol-déshydrogénase) et le syndrome de PRADER (déficit en desmolase), beaucoup plus rare, où il existe une masculinisation incomplète ou absente des sujets de sexe masculin.

La natrémie étant revenue à la normale, nous essayons donc d'arrêter à nouveau toute thérapeutique le 1er Décembre. Comme précédemment, le sevrage est très mal supporté. L'enfant se "creuse", le poids chute de 100 g en 48 heures, les vomissements réapparaissent. Les examens, biologiques montrent à l'évidence la perte de sel : - La kaliémie s'élève de façon importante et la natrémie chute à 125 mEq/l.

- La natriurie, au contraire, est conservée à 67 mEq/l, alors qu'elle devrait normalement s'abaisser au-dessous de 30 mEq/l. Nous devons donc reprendre les injections de DOCA et l'apport de sel supplémentaire. La suppression de la cortisone n'entraîne au contraire aucun incident. Dès lors, le gain pondéral est régulier, de l'ordre de 200 gr par semaine ; notre bébé va bien.

Le 3 janvier 1967 nous essayons à nouveau d'interrompre les injections de DOCA. Cette fois, il ne s'ensuit ni altération de l'état général, ni trouble du comportement. Seule s'avère nécessaire l'adjonction d'une certaine quantité de sel à l'alimentation quotidienne = 3 g tout d'abord puis assez vite 4, 5 et même 6 g par jour pour maintenir la natrémie et la kaliémie à des taux subnormaux. Benoit est alors un beau bébé, souriant, éveillé, avec une croissance staturo-pondérale tout-à-fait normale. Mais le diagnostic exact de sa maladie nous échappe et, instruits par le dénouement dramatique de celle de son frère, nous allons pendant des mois chercher à en préciser la nature sans mettre en danger la vie de cet enfant.

A. Bilan général.

Le 23 Novembre 1966 l'hémogramme témoignait encore d'une certaine hémococoncentration : 5.800.000 hématies/mm³
 137 % d'hémoglobine
 53 d'hématocrite.

les leucocytes, au nombre de 18.200 se répartissaient ainsi :

- 27 % d'éléments polynucléés (1 % d'éosinophiles)
- 66 % de lymphocytes
- 7 % de monocytes

la calcémie est alors à 104 mg/l.

Un mois plus tard la numération rouge est à 3.860.000/mm³. La formule blanche est identique. Les plaquettes sont à 562.000/mm³.

- la glycémie est normale : 0,99/l
 - la radiographie de l'abdomen sans préparation est normale ; il n'existe pas de calcification au niveau des loges surrénales.
 - la radiographie du crâne ne révèle aucune anomalie de la selle turcique.
- Il nous a paru intéressant de réaliser le caryotype de cet enfant, 2ème garçon de la fratrie à présenter un syndrome de perte de sel. Le compte rendu du Professeur DEMINATTI est le suivant :

- . chromatine sexuelle = 0
- . caryotype 44 + XY.

Sur 44 cellules normales, 2 cellules sont à 47 chromosomes, le chromosome supplémentaire étant, dans les 2 cellules, un chromosome 16. Cet aspect de mosaïque est encore retrouvé 1 mois et 3 mois plus tard. Mais à 6 mois le caryotype est tout-à-fait normal.

B. Bilan rénal.

Aucun élément n'est en faveur d'une infection urinaire :

- . le sédiment urinaire standard est normal,
- . la leucocyturie et l'hématurie par minute, comptées selon la technique d'Addis, restent dans les limites physiologiques.

Le pouvoir d'élimination et de filtration du rein n'est pas perturbé :

- . la recherche de la protéinurie est toujours restée négative.
- . l'urée sanguine, augmentée en début d'hospitalisation (0,60 et 0,58g/l); revient à un taux normal (0,38 - 0,32 g/l) en dehors des épisodes critiques.
- . de même la clearance à la créatinine endogène, corrigée en fonction

de la surface corporelle, basse dans un premier temps (54 et 42ml/mn/1,73 m²) est trouvée ensuite à 76,2 ml/mn/1,73 m², chiffre normal chez le nourrisson. La filtration glomérulaire est en effet inférieure à celle de l'adulte durant la 1^{ère} année.

- . la diurèse est de 500 ml/24 heures en moyenne. Elle atteint parfois 800 ml/24 heures ce qui est élevé pour un nourrisson de 3 mois. Mais, l'élimination hydrique est en rapport avec une fuite sodée de l'ordre de 70 mEq/24 heures.
- . la densité urinaire varie entre 1006 et 1024 au cours du nycthémère. Le pouvoir de dilution et de concentration des reins est donc bien conservé.
- . la calciurie demeure dans les limites physiologiques :
4 mg/Kg/24 heures
- . aucun trouble métabolique n'est dépisté par la chromatographie acides aminés urinaires.
- . l'équilibre acidobasique est maintenu : le pH sanguin est à 7,35. Les bicarbonates varient autour de 20 mEq/l. La réserve alcaline est chiffrée à 45 Vol %.
- . l'urographie intraveineuse ne révèle aucune anomalie, tant morphologique que fonctionnelle, des reins et des voies excrétrices.

En résumé il existait chez cet enfant une perte rénale de sodium et une polyurie, associées à une hyperazotémie modérée et à une baisse de la clearance glomérulaire. Ces 2 derniers signes régressent spontanément après correction des troubles électrolytiques.

Diverses néphropathies avec perte de sel peuvent se présenter chez le nourrisson.

1°) - L'hypoplasie rénale bilatérale congénitale (ou hypoplasie oligonéphronique) peut se révéler dès le 1^{er} mois de la vie par des vomissements et des accidents de déshydratation aiguë. Elle s'accompagne de perturbations biologiques très évocatrices : perte du pouvoir de concentration urinaire, protéinurie généralement modérée, élimination importante de chlore et de sodium dans les urines évidente sous régime désodé, azotémie souvent supérieure à 1 g/l, abaissement des chiffres de la clearance de la créatinine endogène, natrémie normale ou peu abaissée, kaliémie normale qui ne s'élève qu'au voisinage de la mort par insuf-

fisance rénale chronique.

Enfin, l'examen radiologique révèle l'existence de reins petits et une concentration médiocre du produit de contraste. Ce diagnostic pouvait donc être récusé chez cet enfant.

2°) - Le syndrome d'hyponatrémie se rencontre également dans les dysplasies rénales avec ou sans uropathie malformative, au cours des poussées de pyélonéphrite aiguë en raison de la diarrhée et des vomissements intercurrents. Il fait partie d'un tableau d'insuffisance rénale partielle à prédominance tubulaire et s'associe à deux autres syndromes : l'acidose hyperchlorémique et la polyuro-polydipsie.

La pyélonéphrite bactérienne aiguë récurrente, principale complication des malformations urinaires de l'enfant, se traduit par des signes d'infection urinaire. A l'urographie intraveineuse sont précisées les anomalies de l'image rénale, associées ou non à des malformations des voies urinaires. Tous ces éléments faisaient défaut dans ce cas.

3°) - Les néphropathies à prédominance tubulaire : l'acidose tubulaire chronique (ou syndrome de BUTLER - ALBRIGHT), la cystinose, les syndromes tubulaires complexes idiopathiques, peuvent se manifester chez le jeune nourrisson. Ce sont les signes biologiques d'atteinte tubulaire qui dominent. L'hyponatrémie, par fuite rénale de sodium, n'est évidente, le plus souvent, que lors de l'épreuve de restriction sodée. Dans ce cas, il y a un hyperaldostérionisme secondaire qui se traduit par une déplétion potassique avec kaliopénie.

Si l'on se réfère aux travaux de ROYER, HABIB et MATHIEU (146) l'existence d'une néphropathie se manifestant dès la période néonatale de façon élective par une perte rénale de sodium paraît douteuse. L'aspect eutrophique du petit Benoit, sa croissance staturo-pondérale normale après correction des troubles ioniques, n'étaient pas en faveur d'une néphropathie congénitale. L'hyperazotémie et la baisse de clearance glomérulaire ont régressé en quelques mois. Elles n'étaient que l'expression d'une insuffisance rénale fonctionnelle, secondaire à une déshydratation sévère hyponatrémique.

C. Bilan surrénalien.

1) L'hyperplasie congénitale des surrénales qui, en raison de sa fréquence, avait été évoquée en premier lieu, pouvait être éliminée. Le taux des 17 cétostéroïdes urinaires a toujours été bas et les métabolites de la chaîne métabolique des androgènes n'étaient pas éliminés en quantité élevée.

2) Deux mois après l'arrêt de la cortisone, le test de stimulation des surrénales par l'ACTH retard (40 unités en I.M.) a été pratiqué à 2 reprises :

	17 cétostéroïdes mg/24 H		17 OH Stéroïdes mg/24 H		Eosinophiles par mm ³	
	avant	après ACTH	avant	après ACTH	avant	après ACTH
23 janvier 67	0,27	0,24	0,60	1,60	224	96
30 janvier 67	0,10	0,08	0,60	2,40	204	5

dosage des 17 cétostéroïdes par la méthode de ZIMMERMAN.

dosage des 17 OH stéroïdes par la méthode de PORTER et SILBER.

les chiffres normaux pour l'âge de 3 mois sont :

17 cétostéroïdes : $0,30 \pm 0,20$ mg/24 H

17 OH stéroïdes : $0,45 \pm 0,22$ mg/24 H.

L'augmentation des 17 OH stéroïdes urinaires et la chute des éosinophiles après injection d'ACTH sont nettes. Il n'existe pas de déficit gluco-corticoïde et le diagnostic d'insuffisance surrénale globale ne peut être retenu.

3) Dès lors nos explorations biologiques sont centrées sur la fonction minéralo-corticoïde. Le dosage de l'aldostéronurie est réalisé dans le laboratoire du Professeur JAYLE. Les urines sont recueillies durant 48 heures. L'enfant reçoit un supplément de 2 g de sel par jour.

Aldostéronurie = 2 microgrammes par 24 heures.

Tétrahydroaldostérone : 8 microgrammes par 24 heures.

Ces chiffres sont normaux. Mais étant donné l'apport de sel, il n'est pas possible d'exclure le pseudo-hypoaldostéronisme. Dans ce cas en effet, l'élimination urinaire élevée de l'aldostérone se normalise après un régime enrichi en sel. C'est pourquoi une épreuve de restriction sodée est entreprise, l'aldostéronurie devant être dosée après 10 jours de régime désodé.

	apport de sel	ionogramme sanguin mEq/l			diurèse ml	ionogramme urinaire mEq/24 H		Aldosté- rone microg/24 H	T.H.A.
		Na	Cl	K		Na	K		
30.1.67	3 g	130	98	6,5	440	-	-		
31.1.	2 g	-	-	-	600	69,5	18,3		
1.II	1 g	127	90	4,8	550	47	30		
2.II	1 g	-	-	-	520	31,5	28,5		
3.II	0,5 g	126	92	6,7	660	-	-		
4.II	lait désodé	-	-	-	420	-	-	8	12
5.II	"	-	-	-	-	-	-	4	12
6.II	"	119	88	7,5	450	20	24,6		

Le matin du 6 Février, au 3ème jour de régime sans sel strict, l'état clinique de l'enfant nous oblige à interrompre cette épreuve. La survenue de vomissements incoercibles, la déshydratation sévère avec collapsus périphérique et hypotonie, imposent une réhydratation rapide par perfusion de sérum salé.

Les perturbations hydro-électrolytiques caractéristiques du syndrome de perte de sel sont particulièrement évidentes : Hyponatrémie, hyperkaliémie, persistance d'une natriurie importante et d'une diurèse conservée malgré l'état de déshydratation. L'élimination urinaire de l'aldostérone et de son dérivé tétrahydrogéné s'élève dans des proportions normales en début d'épreuve. Mais, une deuxième détermination au 10ème jour de régime désodé était indispensable pour confirmer l'hypothèse du pseudo-hypoaldostéronisme.

A la lumière des 7 observations de pseudo-hypoaldostéronisme, colligées par POLONOVSKI (126) en 1965, on note plusieurs divergences entre notre cas et ceux de la littérature :

- Dans tous les cas rapportés, l'épreuve de restriction sodée peut être poursuivie 20 jours sans entraîner d'accident aigu de deshydratation. Notre enfant au contraire supporte très mal le régime désodé.

- L'aldostéronurie est très importante en régime hyposodé : 300 microg/24 H en moyenne, les taux extrêmes étant 40 microg dans l'observation de POLONOVSKI (126) et 887 microg/24 H dans le cas de DONNEL cité par ROYER (145). Elle revient à la normale grâce à un régime enrichi en sel dans des délais variables. Dans les observations de ROYER et POLONOVSKI, elle est encore supérieure à la normale après 1 mois de traitement.

Chez notre enfant le premier dosage de l'aldostéronurie a été effectué après 4 semaines d'apport de sel supplémentaire et la natrémie était encore basse à cette date. Le taux normal de l'aldostéronurie permet de douter d'un éventuel pseudo-hypoaldostéronisme.

- Enfin l'argument thérapeutique, c'est-à-dire l'inefficacité de la DOCA sur l'élimination rénale du sodium et du potassium et l'impossibilité de corriger les anomalies des électrolytes sanguins par la DOCA utilisée isolément, est constamment retrouvé dans les observations de pseudo-hypoaldostéronisme. Chez Benoit, la croissance a pu se poursuivre normalement grâce au seul régime enrichi en sel. Pourtant, la DOCA avait certainement une action sur le tubule rénal. En effet, le rapport Na/K dans les urines de 24 heures passe de 2,1 à 3,8 après l'arrêt des injections de DOCA.

Bien que l'élimination urinaire de l'aldostérone soit normale, nous envisageons alors l'hypothèse d'un hypoaldostéronisme congénital, affection décrite pour la première fois par ROYER en 1961 (144). Cependant l'aldostéronurie est inférieure à 2 microg/24 H dans l'observation de ROYER (144) et réduite à l'état de trace dans celle de GABURRO (60). En fait, c'est la mesure du taux de sécrétion de l'aldostérone, beaucoup plus précise que le dosage de l'aldostérone urinaire, qui est utilisée actuellement. Après quelques jours de restriction sodée, le taux de sécrétion de l'aldostérone est supérieur à 100 microg/24 H chez le sujet normal; au contraire il est trouvé inférieur à 20 microg/24 H s'il existe un hypoaldostéronisme.

En Mars 1967, après avoir injecté 1 milligramme de corticostérone tritiée (3 millicuries) à cet enfant, les urines sont recueillies pendant 3 jours, puis envoyées au laboratoire du Professeur PASCALINI (Paris), pour réaliser la mesure du taux de sécrétion de l'aldostérone. Un incident technique malheureux interrompt ce dosage. Nous ne connaissons que le taux de sécrétion de la corticostérone égal à 1,6 mg/24 H. En l'absence du taux de sécrétion de l'aldostérone

il est difficile d'interpréter ce résultat. Notons cependant que dans l'hypoaldostéronisme par déficit en 18 hydroxylase, le taux de sécrétion de la corticostérone est beaucoup plus élevé : 6,8 mg/24 H dans l'observation de ULICK (125), 5,4 et 8,4 mg/24 H dans celles de ROYER rapportées par JEAN (82).

Au terme de ce bilan surrénalien, le déficit isolé en minéralo-corticoïdes n'a pas fait sa preuve sur le plan biologique. Etant donné les incertitudes qui demeurent sur les valeurs normales des taux de sécrétion et d'élimination urinaire des métabolites de la chaîne de l'aldostérone chez le nourrisson, nous ne pouvons conclure. Nous conservons les deux hypothèses : hypoaldostéronisme ou pseudo-hypoaldostéronisme.

Benoit est alors âgé de 6 mois. Il pèse 7 kg 750, mesure 68 cm. La maturation osseuse est normale, l'éveil psychomoteur est satisfaisant. L'enfant est alors confié à ses parents. Son traitement ne comporte que 6 g de sel à répartir dans les repas de la journée. Tous les mois il revient en consultation pour vérifier le gain staturo-pondéral et l'équilibre électrolytique.

A l'âge de 15 mois, lors d'une brève hospitalisation, nous pratiquons un nouveau dosage de l'aldostéronurie qui s'avère normal.

Aldostérone = 4 microg./24 Heures.

Tétrahydroaldostérone = 12 microg./24 Heures.

La coloration brune de la peau est remarquée, mais elle nous semble expliquée par l'exposition solaire prolongée, car l'enfant vit à la campagne. Son poids est alors de 13 Kg. Il marche seul mais ne parle pas.

3ème hospitalisation, le 3 Avril 1968, motivée par un épisode de déshydratation avec collapsus périphérique.

Le comportement de l'enfant s'est modifié brusquement la veille : grognon, refusant de jouer avec ses soeurs, il reste assis seul dans un coin. Son manque d'appétit rend difficile l'ingestion de la dose quotidienne de sel et le soir il vomit son repas peu après l'avoir absorbé. Après un sommeil assez court, surviennent des vomissements abondants associés à une diarrhée. Quelques heures plus tard, hors de l'hospitalisation, l'état de l'enfant est presque aussi alarmant que la première fois où nous l'avons vu. Les électrolytes plasmatiques peuvent être dosés dès l'entrée. La perte de sel est masquée en partie par l'hémoconcentration :

Sodium	= 126 mEq/l
Chlore	= 99 "
Potassium	= 5 "
Bicarbonates	= 12 "
Calcium	= 104 mg/l

L'injection de 30 ml de sérum glucosé hypertonique à 30 %, suivie de la perfusion de sérum salé isotonique, améliore rapidement l'état de l'enfant. Vomissements et diarrhée cèdent dans les 24 heures (la coproculture sera négative). L'anorexie au contraire est tenace; pendant 1 mois nous devons nourrir l'enfant par gastroclyse. Durant cette période, au cours de la matinée, se produisent à 4 reprises des accès de cyanose avec adynamie qui sont jugulés par l'injection de sérum glucosé hypertonique. Il s'agit vraisemblablement de crises hypoglycémiques mais nous n'avons pas de preuve biologique : les abords veineux étant très limités nous réduisons au maximum les prélèvements sanguins. La restauration de l'état général, en portant la dose de sel à 8 g par jour, permet la sortie de l'enfant le 7 juillet 1968. Il pèse alors 12 kg 500. Après le mois de vacances passé en famille Benoit sera hospitalisé pour un nouveau bilan.

4ème hospitalisation le 18 Août 1968. Aucun incident caractéristique, mais malgré le supplément de sel (8 g de sel sont régulièrement absorbés chaque jour), la natrémie reste basse :

Sodium	= 132 mEq/l
Chlore	= 101 "
Potassium	= 5 "

La pigmentation cutanée brun foncé retient notre attention. Elle contraste avec le teint pâle des nourrissons de notre région. Une photographie, prise alors, est à ce titre particulièrement intéressante (Fig. 2). La pigmentation est plus intense sur les régions découvertes, les organes génitaux, les zones de flexion et les cicatrices. Les plis de flexion de la paume des mains sont dessinés en brun foncé. Cette pigmentation particulière ressemble à la mélanodermie décrite dans la maladie d'Addison de l'adulte. Elle apparaît comme un nouveau symptôme de la maladie et nous pensons alors à l'existence d'une insuffisance surrénale globale.

Les explorations surrénaliennes comportent le dosage des stéroïdes urinaires

Benoit (à droite), à 5 mois.

Benoit (à gauche), à 21 mois.

FIGURE 2

Photographies comparatives avec un enfant du même âge.

(Dr PAGET), ainsi que celui du cortisol plasmatique par méthode fluorimétrique mise au point depuis peu dans le laboratoire du Professeur LINQUETTE.

Nous avons rassemblé dans un tableau les résultats obtenus lors des différentes épreuves.

	20 VIII 68	test au Synacthène	test à la Dexamethasone	23.VIII.68	test au Synacthène
Cortisolémie microg/100 ml	5,61	4,73 avant ↓ 5 après	4,4		
Eosinophiles par mm ³					346 ↓ 460
Stéroïdes Urinaires mg/24H	0,23 *			8,40	0,11 ↓ 0,17
17 ceto					
17 OH	0,29	0,56		0,22	0,02 ↓ 0,12

* Fractionnement des 17 cétostéroïdes :

Fraction A = 0,039 mg/24 H.

Fraction B = 0,045 "

Fraction C = 0,146 "

Techniques utilisées :

- test au Synacthène : injection de 125 mg par voie I.M. à 8 H et dosage du cortisol 1 heure après.
- test à la Dexamethasone : 1 mg per os à 0 H. et dosage du cortisol à 8 heures.

Le déficit des gluco-corticoïdes, soupçonné devant la pigmentation anormale de la peau, est confirmé. Les chiffres de base, tant du cortisol plas-

matique que des 17 hydroxystéroïdes urinaires, sont largement inférieurs aux chiffres normaux à cet âge (Cortisolémie = $17,5 \pm 9,5$ microg/100 ml et 17 OHCS = $0,90 \pm 0,35$ mg/24 H). La réponse de la surrénale, après stimulation, est nulle, contrairement à ce qui avait été observé durant les premiers mois de la vie.

Le diagnostic d'hypocorticisme global est dès lors évident. L'épisode d'intolérance gastrique et de diarrhée, survenu après le deuxième test au Synacthène, confirmerait notre opinion s'il était nécessaire. Ces troubles digestifs disparaissent dès que le traitement hormonal est entrepris avec :

Cortisone	: 10 mg/ jour en 2 prises
DOCA	: 1 mg/jour

Durant les premières semaines de traitement nous assistons à une élévation de la tension artérielle. La maxima passe de 8 à 10 et 12,5 cmHg puis revient au chiffre normal de 10 cmHg sans modifier la posologie hormonale.

En Octobre, les injections quotidiennes de D.O.C.A. sont remplacées par la prise orale de 25 microgrammes de 9 Alpha fluorohydrocortisone chaque jour. L'équilibre hydro-électrolytique reste parfait. Par ailleurs l'enfant, dont l'état général est excellent, joue volontiers avec ses petits camarades. La pigmentation de la peau est déjà moins intense. Le traitement peut être poursuivi à domicile et Benoit quitte le service le 25 Octobre 1968. Son régime compte toujours un supplément de 8 g de sel de cuisine par jour. Les parents ont la consigne d'injecter 5 mg de D.O.C.A. dès l'apparition des premières manifestations d'insuffisance surrénale aiguë qu'ils connaissent bien désormais.

D) Evolution.

Nous assistons, lors des visites de contrôle, à une régression de la mélanodermie qui, cependant, ne disparaît pas complètement. L'équilibre de l'enfant reste précaire pendant la première enfance. Les infections virales et bactériennes, fréquentes à cet âge et réputées bénignes pour les autres enfants, sont à l'origine d'accidents plus ou moins graves qui motivent des séjours répétés en milieu hospitalier.

- Le 15 Décembre, l'enfant, âgé de 2 ans, est touché par l'épidémie de grippe. Il est hospitalisé par prudence. Heureusement, car, à la fin de la

nuits, l'enfant est trouvé inconscient dans son lit. Le coma dure 3 heures, malgré l'injection de sérum glucosé et salé. La natrémie est alors chiffrée à 123 mEq/l. La glycémie n'a pas été dosée. La dose de 9 Alpha fluorohydrocortisone est augmentée à 50 microg/jour et maintenue à la sortie.

- En Janvier 1969, à domicile, les parents observent un épisode d'adynamie qui cède à l'injection de 5 mg de D.O.C.A. .

- Le 7 Janvier 1970 l'enfant doit être hospitalisé pour des vomissements incoercibles et un état de déshydratation en rapport avec une parotidite ourlienne. La dose de cortisone ayant été portée à 20 mg/jour pour la durée de l'infection, aucun autre accident ne se produit.

- Nouvelle hospitalisation le 26 Avril 1970 pour un état de mal convulsif cette fois. Il existe une angine érythémateuse avec une hyperthermie à 39°5. L'enfant reçoit immédiatement 20 ml de sérum glucosé à 30 % et 25 mg d'Hydrocortisone dans la tubulure de la perfusion de sérum salé. Dans l'heure qui suit, les convulsions s'interrompent, mais il faut attendre plusieurs heures avant le retour de la conscience. Le signe de BABINSKI droit, seul signe neurologique objectif à l'entrée, n'est plus retrouvé ensuite. Après la réanimation, la natrémie est encore basse à 127 mEq/l, la Kaliémie par contre n'est pas augmentée. Les signes de souffrance cérébrale diffuse enregistrée sur l'électroencéphalogramme ne sont plus retrouvés lors du contrôle 2 mois plus tard.

- Le 10 Mars 1971, se produit à nouveau une crise convulsive généralisée qui dure 2 heures. La température à 39°5 accompagne une infection rhinopharyngée. Grâce au traitement habituel, l'enfant sort du coma 2 heures plus tard. On constate alors l'existence d'une paralysie faciale droite qui n'est que transitoire. La glycémie à l'entrée est à 0,60 g/l. Il n'existe pas de troubles ioniques cette fois. L'apport de sel est diminué à 6 g/jour.

- En Mai 1971, nous décidons d'augmenter la Cortisone à 15 mg/jour. La quantité de sel ajoutée à l'alimentation est progressivement réduite puis arrêté définitivement le 20 Mai 1971. Depuis cette date, aucun accident aigu ne s'est produit. Avec un traitement associant la Cortisone à la dose de 15 mg/jour et la 9 Alpha fluorohydrocortisone à raison de 50 microg/jour, la croissance staturo-pondérale (Fig. 3), ainsi que la maturation osseuse, se poursuit normalement. Les électrolytes sanguins restent dans les limites physiologiques. La tension artérielle se maintient à 9,5/5 cmHg. Les infections rhinopharyngées, fréquentes durant la saison hivernale, ne sont émaillées d'aucun accident depuis que l'on double la dose de Cortisone pendant leur évolution. La pigmentation cutanée est toujours présente sous

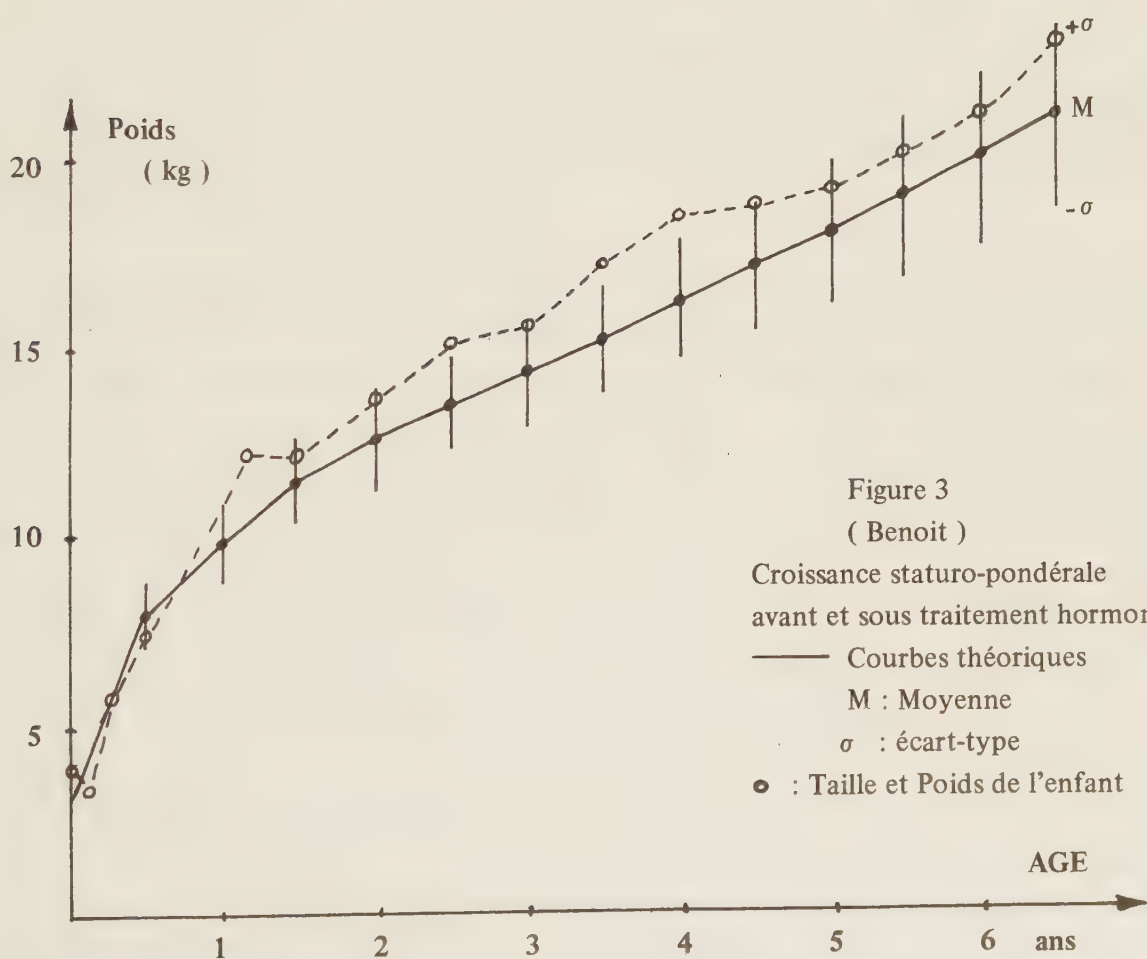
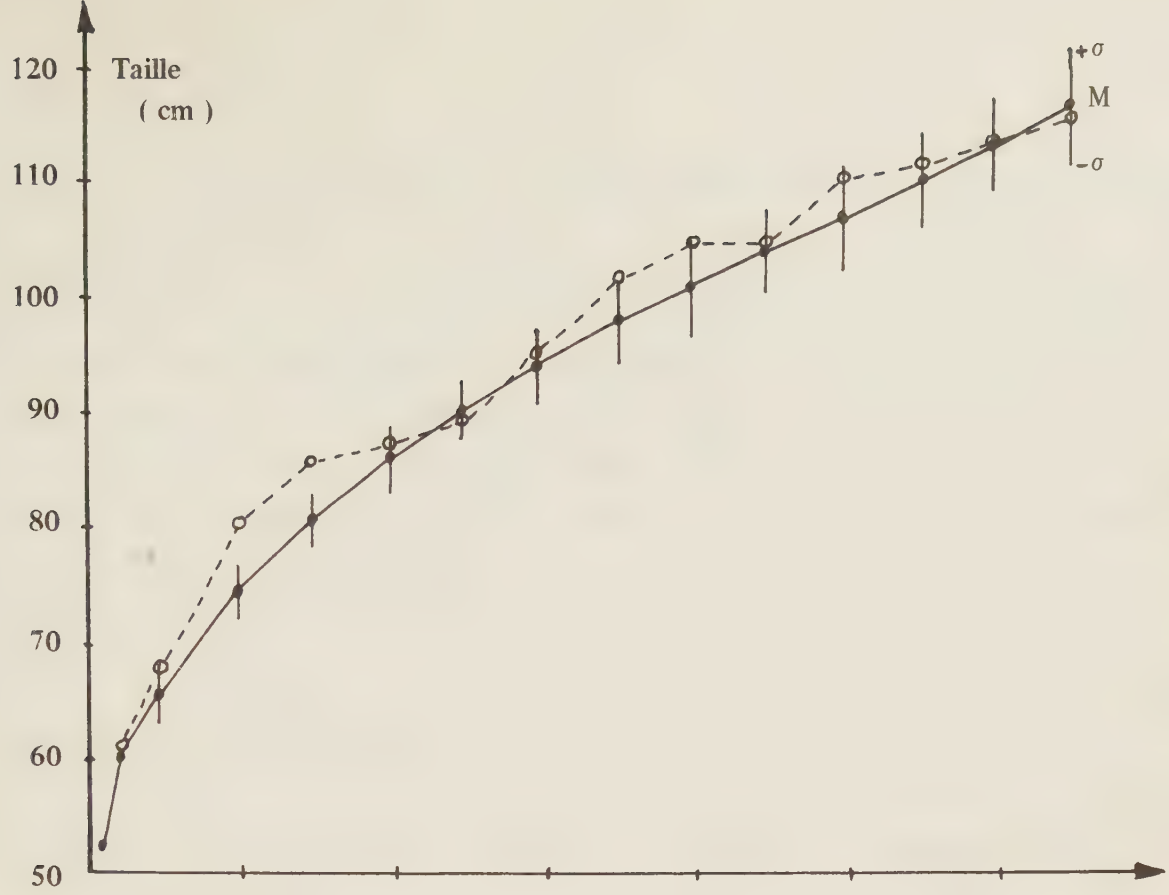


Figure 3
(Benoit)
Croissance staturo-pondérale
avant et sous traitement hormonal
— Courbes théoriques
M : Moyenne
σ : écart-type
● : Taille et Poids de l'enfant

9 α Fluorohydrocortisone

50 μg/J

cortisone

mg/J

10

15

AGE

ans

forme d'un hâle solaire persistant. Aucune tache ardoisée n'est visible sur les muqueuses buccales.

Les différentes étapes du développement moteur n'ont pas été retardées par les accidents répétés. Il n'en a pas été de même pour les autres acquisitions. Le langage n'est apparu que dans la quatrième année, la fréquentation de l'école maternelle a certainement joué un rôle favorable. Il faut attendre l'âge de 6 ans pour que le contrôle du sphincter vésical soit correct. Benoit est normalement scolarisé mais une dyslexie et une dysorthographe nécessitent actuellement une rééducation particulière.

Avant d'être admis à l'école maternelle l'enfant avait reçu toutes les vaccinations :

- Vaccination par le BCG à la naissance, le contrôle par la cuti-réaction est positif à 6 mois.
- Vaccin antivariolique à 11 mois qui ne déclenche pas de déshydratation aiguë comme ce fut le cas dans l'observation de POLONOVSKI (126).
- Vaccination par le "Tétracoq" dans la deuxième année.
- Vaccination contre la rougeole ensuite.

Lors de la dernière visite de contrôle le 10 juillet, notre jeune garçon de 6 ans 8 mois pèse 23 Kg. Sa taille est de 1 m 17 et son périmètre crânien de 52 cm. L'âge osseux est de 5 ans 1/2.

E) En résumé, il s'agit d'un hypocorticisme global à révélation, néonatale mais dissociée. Dans une première période le syndrome de perte de sel, lié au déficit minéralo-corticoïde, a dominé la scène clinique. La pigmentation particulière de la peau, notée dès le début de l'affection, témoigne d'une hypersécrétion hypophysaire et nous permet de dire qu'il existait certainement un déficit gluco-corticoïde associé. La glande surrénale, stimulée en permanence, a pu couvrir pendant un certain temps les besoins de l'enfant en dehors des épisodes aigus. A l'âge de 18 mois, l'insuffisance surrénale globale est évidente, tant sur le plan clinique que biologique. L'évolution, sous traitement substitutif, n'a fait que confirmer le diagnostic.

F) Discussion étiologique.

La mélanodermie nous permet de rejeter d'emblée une origine hypophysaire. Il n'existe pas, d'ailleurs, d'autre déficit endocrinien qui se manifeste cliniquement.

Une destruction progressive de la glande par un processus infectieux peut également être exclue en raison du début très précoce de la maladie.

En fait, chez le nourrisson, l'insuffisance surrénale chronique est la plupart du temps révélatrice d'une hypoplasie congénitale des surrénales, et, plus rarement, d'une hémorragie surrénalienne en période néonatale, non pas la grande hémorragie qui entraîne la mort immédiate dans un tableau d'insuffisance surrénale aiguë, mais une hémorragie de moindre importance permettant une survie plus ou moins longue.

Plusieurs arguments vont à l'encontre de l'hémorragie des surrénales chez cet enfant. Le traumatisme obstétrical et la maladie hémorragique du nouveau-né, causes déclenchantes habituelles, ne sont pas notés dans les antécédents. D'autre part, les radiographies de l'abdomen n'ont jamais mis en évidence les calcifications supra-rénales, témoins d'une hémorragie antérieure.

Tout autre étiologie étant écartée, on peut donc faire entrer notre observation dans le cadre des hypoplasies congénitales des surrénales. Une exploration chirurgicale, avec biopsie de la glande, permettrait de conclure définitivement, mais il s'agit d'un acte dangereux et inutile étant donné l'évolution clinique actuelle.

OBSERVATION N° 3

Elisabeth R... nous est adressée le 12 Octobre 1969, à l'âge de 18 mois pour une anorexie rebelle ayant entraîné un amaigrissement de 2 kg en 3 semaines.

Anamnèse :

Fille unique, Elisabeth est née le 16 Avril 1968 au terme d'une grossesse normale. L'accouchement fut facile et le premier cri immédiat, dès l'expulsion. Elle pesait 3 Kg 500. Aucun antécédent pathologique n'est relevé jusque l'âge de 17 mois. Le développement staturo-pondéral et l'éveil psychomoteur sont tout-à-fait normaux. Les parents sont bien portants, non consanguins, et à leur connaissance aucun sujet de la famille n'est malade ni porteur d'une tare. Depuis longtemps, Elisabeth, petite fille volontaire, possédait un appétit capri-

cieux mais la croissance n'en était pas affectée. Pour les parents les problèmes alimentaires deviennent nettement préoccupants vers le 21 Septembre 1969. Aux caprices fait place un refus de plus en plus obstiné et en huit jours il est impossible de lui faire accepter quoi que ce soit. Sous la contrainte l'enfant mange mais vomit immédiatement après. Le médecin de famille qui examine cette petite fille ne constate rien de particulier si ce n'est une perte de poids, une certaine asthénie et un caractère triste et opposant. Il demande quelques examens complémentaires qui sont rassurants. La cuti-réaction à la tuberculine s'avère négative, l'hémogramme montre une hyperleucocytose modérée : 15 900 globules blancs dont 64 % de lymphocytes. La glycémie à jeun est normale : 0,95 g/l, l'urée sanguine est chiffrée à 0,55g/l. Systématiquement on recherche une infection urinaire mais l'examen cytotabériologique des urines est normal, il n'y a pas de protéinurie pathologique à deux dosages successifs (0,05 g/l à une seule détermination). Il était tentant, chez cette fillette très entourée, surprotégée et volontaire, de s'arrêter au diagnostic d'anorexie psychogène mais bientôt les répercussions sur la courbe de poids et l'état général sont telles que le médecin inquiet demande l'hospitalisation.

Examen clinique :

Dès l'inspection l'amaigrissement, chiffré à 2 Kg en 3 semaines, est évident. Pour une taille de 78 cm Elisabeth ne pèse que 7 Kg 650, soit un déficit de 23 % par rapport au poids théorique pour la taille. Elle est somnolente, fatigable et indifférente durant l'examen. Le corps est couvert d'une fine transpiration, la peau est terne mais sans pigmentation anormale. Par endroits, on note des lésions de grattage récentes mais pas d'éléments dermatologiques pathologiques. La température normale depuis 3 semaines, est à 36°6. L'examen clinique se révèle très pauvre. La gorge est propre, les tympanes sont brillants. L'abdomen est souple, non ballonné, indolore à la palpation. Il n'existe pas d'hépatosplénomégalie et dans les deux hypochondres on ne sent pas de masse anormale. L'auscultation cardio-pulmonaire s'avère normale. Le pouls est un peu rapide, 140 pulsations par minute, mais régulier, bien frappé, et la tension artérielle atteint 10 cmHg pour la maxima. L'examen neurologique est aussi peu fructueux. Les réflexes ostéotendineux sont présents, les cutanés plantaires en flexion. Il n'y a pas de troubles de la sensibilité, la démarche est libre, assurée. Le périmètre crânien mesure 46 cm, la flexion de

la nuque n'est pas douloureuse. Notons enfin que les organes génitaux externes sont de type féminin.

A. Bilan général.

La vitesse de sédimentation est légèrement accélérée : 20 mm la première heure. L'hémogramme montre une leucytose franche mais sans polynucléose et une légère anémie hypochrome :

Hématies	= 3.980.000/mm ³
Hémoglobine	= 75 %
Hématocrite	= 36,5
Leucocytes	= 25.800/mm ³
Polynucléaires	= 24 % dont 2 % d'éosinophiles
Lymphocytes	= 70 %
Monocytes	= 6 %
Plaquettes	= 476.000/mm ³ .

La calcémie est chiffrée à 107 mg/l, l'urée sanguine à 0,90 g/l. Les protides totaux atteignent 69 g/l et leur électrophorèse ne montre qu'une augmentation des alpha 2 globulines : 13,5 %. Enfin l'ionogramme révèle une hyponatrémie franche et un taux de bicarbonates bas :

Sodium	= 118 mEq/l
Chlore	= 91 "
Potassium	= 5,9"
Bicarbonates	= 16 "

Les urines sont claires, limpides et ne contiennent ni sucre, ni albumine mais de l'acétone.

Ces résultats sont le reflet de l'état de dénutrition, des vomissements répétés, de la souffrance des cellules. Mais bien qu'intrigués par le dosage des électrolytes sanguins nous leur accordons peu d'intérêt, car un autre résultat vient capter notre attention : la cuti-réaction à la tuberculine est trouvée positive, ce résultat est confirmé par une intradermo-réaction à 50 unités.

Dès lors nos recherches auront pour but de mettre en évidence une localisation viscérale de la maladie tuberculeuse. Mais cette fois encore le bilan s'avère à la fois décevant et rassurant. Il n'existe pas d'image de granulie,

pas d'adénopathie hilare sur les radiographies pulmonaires. Un cliché de l'abdomen sans préparation ne montre pas de calcifications visibles, en particulier au niveau du mésentère. La ponction lombaire ramène un liquide clair contenant :

1,6 éléments/mm³
 0,35 g/l d'albumine
 0,55 g/l de sucre
 6,64 g/l de chlorure.

Par ailleurs le fond d'oeil est normal et il n'existe pas de grapho-élément pathologique sur les tracés électroencéphalographiques. Enfin, le diagnostic de tuberculose intestinale étant difficile à cet âge, nous demandons par prudence la recherche de B.K. dans les selles. Elle sera négative.

Au terme de ce bilan nous pouvons conclure qu'il s'agit d'une primo-infection tuberculeuse sans localisation viscérale décelable. Le traitement spécifique est alors mis en route. Il associe le Rimifon (Isoniazide) 200 mg et la Streptomycine 0,4 g par jour.

Néanmoins nous ne sommes pas satisfaits.- Il est difficile en effet de mettre sur le compte d'un simple virage de cuti une telle atteinte de l'état général. Aussi nous décidons de poursuivre nos investigations.

Le bilan urinaire permet d'éliminer une affection rénale aiguë ou chronique.

. Le compte des hématies et leucocytes urinaires, par la technique d'ADDIS, est normal. La diurèse habituelle est de l'ordre de 250 ml/24 Heures. La densité urinaire recherchée à plusieurs mictions au cours de la journée passe de 1000 à 1010. Il ne sera jamais trouvé de protéinurie dans le service. Après rééquilibration hydro-électrolytique le taux d'urée sanguine se normalise et reste voisin de 0,20 g/l.

. L'urographie intraveineuse confirme que la sécrétion et l'excrétion du produit de contraste se font dans les délais attendus et que les reins ont une situation et une morphologie normales.

. L'enfant étant réalimentée, l'équilibre acido-basique est bon : le pH sanguin est à 7,28 (chiffre voisin de la normale pour le laboratoire et compte tenu des conditions de prélèvement). Le pH urinaire varie entre 5 et 6. Enfin, l'étude du transit digestif et des selles montre que l'absorption intestinale est tout à fait normale.

Durant les 2 premières semaines, malgré une réalimentation par perfusion intraveineuse, malgré le traitement antituberculeux et en dépit des prodiges de patience déployés par la maman puis par le personnel soignant, les résultats obtenus sont assez décevants. Si la courbe de poids se redresse ce n'est que timidement, par longs paliers. L'anorexie persiste, le caractère ne s'améliore pas beaucoup, l'intérêt pour les jeux est nul. Un incident va alors nous mettre sur la voie du diagnostic. Dans le but d'améliorer rapidement l'état général, après imprégnation par les antituberculeux, nous associons au traitement la Prednisolone à la dose de 10 mg/jour pendant 8 jours. L'enfant grossit de 500 g pendant ce laps de temps. Mais le 8 Novembre, à l'arrêt de la corticothérapie, survient brutalement une crise de vomissements, sans fièvre, qui, en 24 heures, entraîne un état de déshydratation nécessitant la mise en place d'une perfusion intraveineuse. Aucun foyer infectieux n'est mis en évidence, les selles sont normales, la tension artérielle est à 8,5 cmHg pour la maxima. Seuls l'urée et l'ionogramme plasmatique sont très perturbés :

Sodium	: 119 mEq/l
Chlore	: 85 mEq/l
Bicarbonates	: 6,8 mEq/l
Urée	: 1,40 g/l.

Ces résultats, comparables à ceux du mois d'Octobre, évoquent d'emblée le syndrome de perte de sel du nourrisson et l'hypothèse d'une insuffisance surrénalienne est envisagée. Deux constatations cliniques revêtent alors de l'importance. C'est, d'une part, l'effet spectaculaire, mais transitoire, sur la courbe de poids de la corticothérapie et, d'autre part, l'existence d'une pigmentation cutanée discrète, mais incontestable, siégeant au niveau des faces d'extension des articulations et au niveau des cicatrices anciennes (Fig. n°4).

Dès lors il ne restait plus qu'à confirmer notre hypothèse par l'étude des fonctions surrénaliennes.

B. Bilan surrénalien.

L'épreuve de restriction sodée montre la persistance d'une natriurie malgré une chute importante de la natrémie :

FIGURE 4

**Elisabeth : cicatrisés pigmentés
à la racine du cou.**

Dates	ionogramme sanguin mEq/l			ionogramme urinaire mEq/l		
	Na	Cl	K	Na	Cl	K
20.XI.69	132	109	6,5	172	169	48
22.XI.69	130	102	6,4	252	249	52
24.XI.69	124	100	5,7	135	139	105

L'élimination des stéroïdes est basse. Le cortisol plasmatique est à la limite inférieure de la normale mais l'épreuve de stimulation par le synacthène (250 microgrammes en injection I.M.) met en évidence l'absence de réponse de la glande surrénale.

	Cortisolémie microg/100 ml	Stéroïdes urinaires (mg/24 H)		
		17 Céto	17 OH C.S.	Prégnanetriol
Chiffres de base	12	1,60	0,20	0
tests au Synacthène	12 ↓ 13 11 ↓ 10			
test à la Dexamethasone	11 ↓ 7			

A titre comparatif le test au Synacthène a été fait chez une enfant du même âge et de même poids. La Cortisolémie de base est de 27 microgrammes pour 100 ml ; 1 heure après l'injection elle atteint 70 microg. pour 100 ml.

En raison des difficultés techniques rencontrées, le dosage de l'al-dostérone urinaire n'a pas été demandé.

Notons enfin que la radiographie de l'abdomen ne montre pas de calcification au niveau des loges surrénales.

C. Le diagnostic d'insuffisance surrénale chronique est définitivement retenu. Il repose sur les arguments cliniques et biologiques suivants :

- . L'association caractéristique des principaux symptômes de cette affection ; l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement et la mélanodermie.

- . L'existence d'un syndrome de perte de sel.

- . L'absence de réponse de la surrénale aux tests de stimulation par le Synacthène.

Le 1er Décembre 1969 l'hormonothérapie substitutive est instaurée :

Cortisone : 10 mg/jour

9 Alpha fluorohydrocortisone : 50 microg/jour,

sel : 3 grammes en supplément dans le régime quotidien.

Le comportement de l'enfant se transforme. Gaie, malicieuse, elle retrouve le goût des jeux de son âge et reprend une activité physique normale. Certes les composantes de son caractère demeurent. Elisabeth restera volontaire, habile à manoeuvrer ses parents et donc capricieuse à ses heures, notamment lors des repas qui ne lui plaisent pas. Néanmoins le changement opéré est spectaculaire. La courbe de poids s'élève en flèche et lorsque l'enfant quitte le service le 6 Décembre 1969, elle pèse 9 Kg 050 (soit un gain de 1 Kg 400). La tension artérielle varie entre 10,5 et 11,5 cmHg pour la maxima. L'ionogramme et le taux de l'urée sanguine sont normaux :

Sodium	: 137 mEq/l
Chlore	: 110 "
Potassium	: 4,9 "
Bicarbonates	: 20 "
Urée	: 0,25 g/l.

Nous demandons aux parents de nous montrer l'enfant tous les mois. Par prudence le traitement par le Rimifon est maintenu puisque, malgré tout, le virage de cuti n'est pas discutable.

D. Evolution de la maladie.

Elle va nous prouver, s'il en était besoin, le caractère précaire de l'équilibre hormonal de cette petite malade, remis en cause lors de toute agression même minime. De plus nous allons découvrir la fréquence et l'aspect parfois dramatique des accidents hypoglycémiques.

- Le 23 Janvier 1970 Elisabeth doit être hospitalisée d'urgence pour des vomissements et un état de déshydratation à l'occasion d'une angine érythémateuse. La natrémie est à 118 mEq/l et la glycémie à 0,48 g/l. Ces troubles sont corrigés par la perfusion intra-veineuse de sérum salé et glucosé hypertonique ainsi que par l'injection de 2 mg de Syncortyl. L'enfant guérit en 7 jours sans autre incident.

- En Mai 1970 une infection rhinopharyngée banale entraîne un nouvel épisode d'anorexie se compliquant cette fois d'une hypoglycémie chiffrée à 0,40 g/l sans déshydratation.

- Le 23 Novembre 1970; lors d'une consultation externe nous faisons un bilan plus complet. Le développement staturo-pondéral est satisfaisant : poids = 14 Kg taille = 90 cm. La tension artérielle est normale. L'âge osseux coïncide avec l'âge chronologique. La radiographie de l'abdomen ne montre toujours pas de calcifications surrénaliennes. Enfin l'ionogramme sanguin est parfait. Le traitement substitutif comprend alors 7,5 mg de Cortisone, 50 microgrammes de 9 Alpha fluorohydrocortisone et 3 grammes de sel par jour. Dès cette époque on note cependant une accentuation nette de la pigmentation cutanée au niveau des régions découvertes et de la face dorsale des mains. Il n'y a pas de plaques ardoisées au niveau des muqueuses des joues.

- Le 19 Mars 1971, Elisabeth, âgée de 2 ans 11 mois, est hospitalisée à 3 heures du matin dans un état très inquiétant : coma profond entrecoupé de crises convulsives. La tension artérielle est à 9/5. L'ionogramme sanguin est normal mais la glycémie est effondrée, inférieure à 0,20 g/l. Malgré l'apport rapide de 40 ml de glucosé hypertonique à 30 % par voie I.V., les convulsions se répètent pendant 2 heures et les troubles de la conscience ne disparaissent que 18 heures plus tard. Elisabeth est amaurotique pendant 48 heures. Heureusement, elle récupère sans séquelles et le dernier électro-encéphalogramme ne montre pas d'anomalies électriques. Cet accident était le résultat d'un épisode d'anorexie secondaire à une infection rhinopharyngée. Nous notons, d'autre part, que la pigmentation cutanée s'est fortement accentuée. Ceci nous incite à augmenter la dose de Cortisone : 15 mg puis 20 mg par jour. Nous recommandons aussi aux parents d'augmenter cette dose sans attendre lors de toute infection.

Depuis nous n'avons plus observé de crises hypoglycémiques. L'enfant a cependant été hospitalisée à 4 reprises durant l'année 1972 pour des infections rhinopharyngées et une parotidite ourlienne, causes déclenchantes de vomissements abondants avec hyponatrémie.

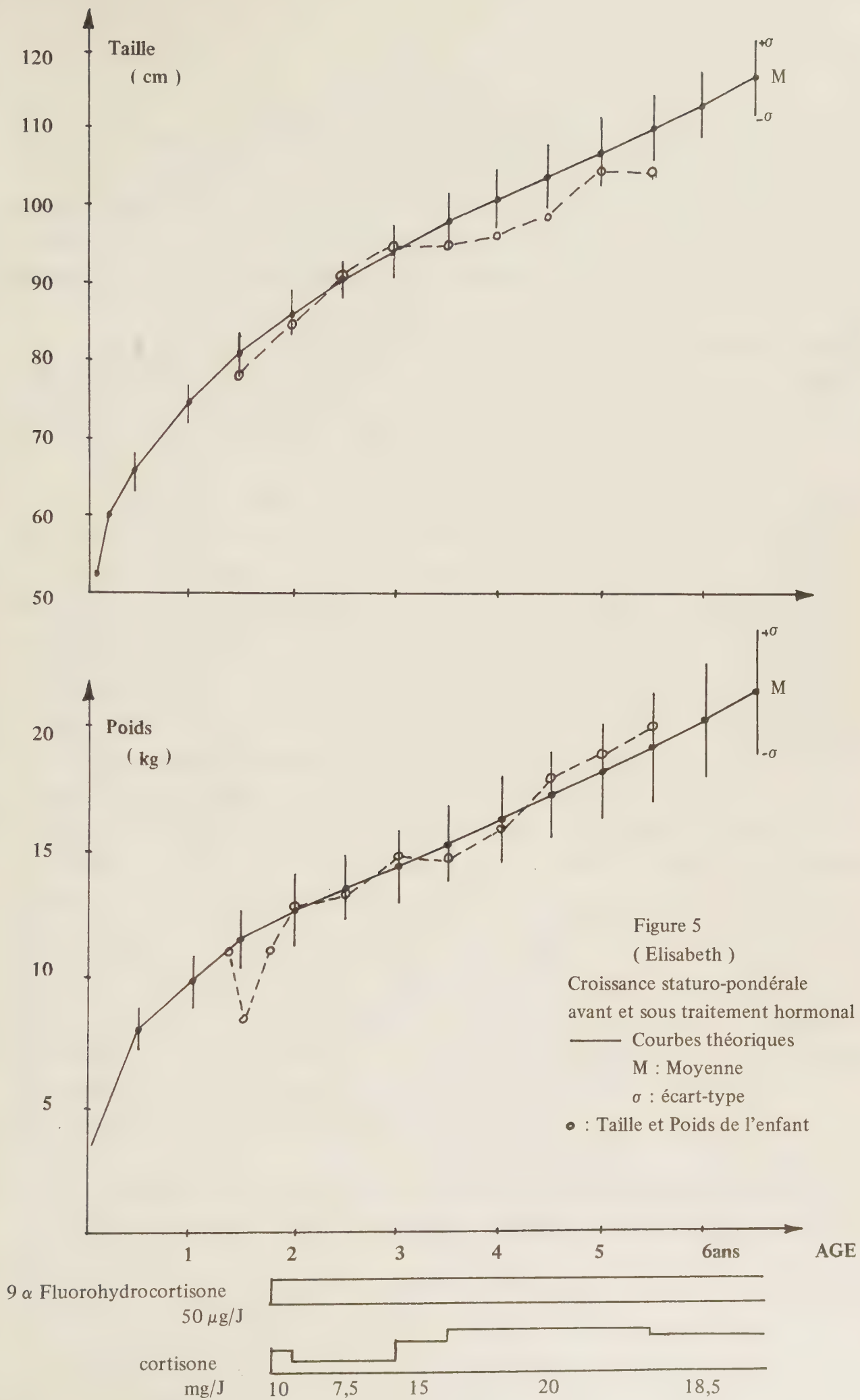
De même que Benoit (Observation N° 2), Elisabeth, déjà vaccinée contre la variole, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite, a reçu le vaccin Rouvax ainsi que l'antigrippal, ce dernier étant renouvelé tous les ans en automne.

Lors de la dernière consultation, le 7 juin 1973, la fillette pèse 19 Kg et mesure 1 m05, son périmètre cranien est de 50 cm. Son âge osseux reste un peu en deçà de la normale (4 ans). La pigmentation cutanée a disparu complètement. Le développement intellectuel est tout à fait normal. La stagnation de la croissance staturale nous incite à diminuer la dose de Cortisone 3 mois plus tard (Fig. 5).

E. Discussion étiologique.

Nous pouvons éliminer d'emblée l'insuffisance surrénale secondaire à un hypopituitarisme. En effet la mélanodermie n'est pas contestable et il n'existe pas d'autre déficit endocrinien apparent cliniquement.

Il est logique de penser à la tuberculose des surrénales chez cette enfant dont la cuti vient de virer. Notons cependant qu'il n'existe aucune localisation viscérale. JAUDON (78) en 1946 a déjà rapporté un cas d'insuffisance surrénale chez une enfant de 4 mois qui présente une tuberculose pulmonaire. Il retient, comme probable, l'existence d'une destruction des surrénales par les lésions tuberculeuses. Mais on sait actuellement que la destruction des surrénales est lente et qu'un délai de 5 à 10 ans est observé entre la primo-infection et l'apparition des premiers signes d'insuffisance surrénale. Dans le travail de JAUDON (79) sur l'insuffisance surrénale de l'enfant, tous les sujets, ayant une tuberculose surrénale prouvée par l'étude anatomique, sont âgés de 10 ans au moins. Une seule observation fait exception. Il s'agit d'une fillette de 3 ans décédée de tuberculose péritonéale. Les surrénales sont le siège de lésions caséeuses typiques mais il faut remarquer que cette enfant n'a présenté aucun signe d'insuffisance surrénale. Dans notre observa-



tion la primo-infection est contemporaine des premières manifestations d'insuffisance surrénale. Elle a donc révélé cette affection jusque là silencieuse sans en être la cause. L'observation de BIE (16) qui concerne une fillette de 10 ans montre bien qu'une primo-infection tuberculeuse sans localisation viscérale n'est pas la cause de l'insuffisance surrénale. Les lésions histologiques, dans ce cas, sont typiques de la rétraction corticale.

La destruction des surrénales après une hémorragie en période néonatale est également peu probable. D'une part l'accouchement ne fut pas traumatique, et d'autre part nous n'avons jamais découvert de calcifications surrénaliennes sur les différents clichés radiologiques de l'abdomen.

L'atrophie primitive des surrénales, encore appelée rétraction corticale, peut être discutée dans cette observation puisque la maladie ne débute pas en période néonatale. Cette étiologie, fréquente chez l'adulte, est également bien connue chez les enfants. Si l'on se réfère aux travaux de TURPIN(164), à la thèse de HERCBERG (73) et à celle de J. BONHOMME (21) il existe au moins 29 observations avec preuve histologique. Il s'agit presque toujours de sujets ayant plus de 5 ans. La présence d'auto-anticorps antisurrénaliens, argument étiologique de valeur, n'est pas constamment retrouvée dans le sang des malades: 63,5 % des cas selon WUEPPER (178). Cependant, chez les enfants de moins de 5 ans, leur recherche a toujours été négative bien que réalisée au début de la maladie. D'autre part, dans les observations où l'insuffisance surrénale est associée à une autre affection qui entre dans le cadre des maladies auto-immunes: Hypoparathyroïdie avec ou sans moniliase (15 - 37 - 42 - 49 - 75 - 77 - 115 - 128 - 157 - 171) anémie de BIERMER (129) sclérose cérébrale (54 - 76), les premiers symptômes surviennent en règle après l'âge de 5 ans. Ces arguments permettent à J. BONHOMME (24) de conclure que la rétraction corticale ne peut pas s'observer chez le jeune enfant. Trois auteurs, SHEPARD (150), O'DONNEL(122) et GARRAHAN (64) ont rapporté des cas d'atrophie primitive des surrénales chez des enfants de 1 à 3 ans mais les lésions observées ne correspondent pas à la description classique de la rétraction corticale.

Le diagnostic de rétraction corticale peut donc être exclu dans le cas de la petite Elisabeth. Celui d'hypoplasie congénitale des surrénales reste le seul possible.

II TABLEAUX RECAPITULATIFS DES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Nous avons colligé, sous la forme de tableaux, 92 cas d'hypoplasie congénitale des surrénales confirmée par l'examen anatomo-pathologique dans 56 observations ou hautement probable dans les autres.

Ces observations ont été retenues sur les critères suivants :

- le trouble du développement des glandes surrénales, prouvé par l'étude histologique,
- ou l'association de signes cliniques et biologiques d'insuffisance surrénale avant l'âge de 2 ans, les troubles de l'hormonogénèse étant exclus (hyperplasie surrénale congénitale et hypoaldostéronisme congénital).

En ce qui concerne les cas familiaux, le critère d'âge a été moins absolu ; nous avons conservé l'observation des frères et soeurs de sujets chez lesquels la maladie est confirmée avant l'âge de 2 ans.

III. ETUDE CLINIQUE

L'étude des 92 observations de la littérature nous a permis d'individualiser, chez le nourrisson, trois tableaux cliniques différents selon la date d'apparition des symptômes d'insuffisance surrénale.

Chez le nouveau-né de quelques heures, l'affection se révèle par une détresse respiratoire avec collapsus, rapidement fatale en l'absence d'hormonothérapie substitutive.

Le plus souvent les signes de décompensation apparaissent vers la troisième semaine de vie sous forme d'une déshydratation aiguë secondaire à un syndrome de perte de sel.

Parfois l'insuffisance surrénale globale ne s'extériorise qu'après 1 an. L'enfant présente alors la symptomatologie classique de la maladie d'Addison avec l'association d'une asthénie, anorexie, amaigrissement et mélanodermie.

Enfin nous étudierons sur le plan clinique "Le syndrome de non réponse à l'A.C.T.H." nouvellement individualisé mais dont l'autonomie peut se discuter.

A. SYNDROME DE DETRESSE NEONATALE

22 observations de la littérature répondent à cette définition (tableau I). L'histoire clinique de ces nouveaux nés est particulièrement brève, stéréotypée, banale, et à ce titre nullement évocatrice de l'affection causale.

Le plus souvent il s'agit d'enfants nés à terme, de poids normal, sans traumatisme obstétrical. Mais dans 3 cas il s'agit de prématurés de 26 semaines (56), 29 semaines (56), 34 semaines d'âge gestationnel (25) - dans 1 cas (123) d'un enfant postmature de 44 semaines et dans 4 cas (116 - 97 - 140 - 56) d'enfants à terme mais de poids de naissance inférieur - 2.300 g. De plus 2 enfants (1 - 56) ont été extraits par césarienne et 4 fois il s'agissait de grossesses multiples (116 - 140 - 56). A l'exception du cas rapporté par LINDGREN (97) pour lequel la mort, peu après l'expulsion, est rapportée à une inhalation amniotique, ces enfants sont hospitalisés pour une détresse respiratoire qui apparaît dans les minutes ou les heures suivant la naissance. C'est tout d'abord une cyanose péribuccale puis généralisée qui s'accroît malgré l'oxygénothérapie. Les troubles respiratoires lui sont contemporains: polypnée superficielle entrecoupée d'apnées de plus en plus fréquentes et prolongées ou même une respiration de type Cheynes Stokes. On sait combien est fréquente à cet âge une telle symptomatologie; cependant une étiologie pulmonaire, inhalation amniotique ou maladie des membranes hyalines, n'était retrouvée à l'autopsie que dans 3 observations (51 - 56).

Les troubles neurologiques peuvent enrichir ce tableau clinique ou survenir de façon isolée. Il s'agit le plus souvent d'une modification du cri qui devient aigu, d'une hypotonie croissante évoluant vers le coma ou de crises convulsives qui, la plupart du temps, précèdent de peu la mort. La ponction lombaire ramène un L.C.R. clair éliminant le diagnostic de méningite ou d'hémorragie méningée (sauf dans une observation de FAVARA) (56) qu'il est tout à fait logique d'envisager devant une telle situation. Pour être complet, signalons qu'une pigmentation cutanée bronzée est notée par 2 auteurs (170 - 18) et que, chez 2 enfants de sexe masculin, les organes génitaux externes étaient petits avec des testicules abdominaux à l'anneau inguinal (18 - 25). De toute façon, que l'hypocorticisme réalise un tableau de détresse respiratoire ou de souffrance cérébrale, l'issue fatale survient en moyenne à la 26ème heure de vie quelle que

soit la réanimation mise en oeuvre. Cette rapidité d'évolution interdit tout bilan biologique aussi le diagnostic d'insuffisance surrénale chez le nouveau né n'est possible, ou ne peut être envisagé du vivant du malade, que si les antécédents familiaux évocateurs sont rapportés par les parents et retenus par le praticien. Ceci est une éventualité exceptionnelle.

MOSIER (116), qui connaissait l'existence d'une hypoplasie congénitale des surrénales chez la soeur jumelle de sa malade, tente sans succès, au 3ème jour de vie, une réanimation hydroélectrolytique. O'DONOHUE (123) échoue pareillement avec l'un de ses petits malades. Son frère par contre est encore vivant à 4 ans grâce à une hormonothérapie entreprise dès la 7ème heure de vie et poursuivie sans interruption.

Dans le cas de PROVENZANO (127) la rééquilibration hydro-électrolytique puis les injections d'extraits corticosurrénaliens entraînent une amélioration spectaculaire mais l'interruption de l'hormonothérapie au 23ème jour, bien que transitoire, sera fatale.

B. SYNDROME DE PERTE DE SEL.

C'est un mode de début fréquent chez le petit nourrisson. La symptomatologie typique du syndrome de perte de sel est retrouvée dans 50 observations de la littérature (Tableau II). Pour 28 d'entre elles la perte de sel est confirmée par le laboratoire; dans les autres cas la rapidité de l'évolution n'a pas permis de la rechercher.

Si le syndrome de perte de sel est une entité bien connue, le diagnostic n'est pas toujours évident. Il faut y penser en face des situations suivantes : la stagnation de poids, les vomissements répétés, des épisodes de déshydratation aiguë, un collapsus cardiovasculaire.

1) Les modifications de la courbe de poids isolées, ou associées le plus souvent à l'anorexie, peuvent constituer les premiers signes d'appel. Le nouveau né ne rattrape pas son poids de naissance dans les délais habituels. La mère signale une certaine somnolence, sa lenteur à boire et le nombre de plus en plus grand de repas inachevés. Différents laits sont essayés sans succès. Bientôt l'enfant refuse de téter, devient apathique, la courbe de poids s'infléchit obsti-

nément puis s'effondre lors de l'installation des vomissements.

2) Les vomissements constituent un signe clinique constant du syndrome de perte de sel. Ils surviennent dès les premiers jours de la vie ou, le plus souvent, après un intervalle de 1 à 3 semaines. Leur caractère n'a rien de particulier. Généralement ils se répètent après chaque repas. Ils sont blancs, alimentaires, rarement bilieux (3 cas; 46 - 168 - 23). De faible intensité au début, ils s'aggravent progressivement et sont en partie responsables de l'amaigrissement.

Parfois d'emblée très abondants, en jets, ces vomissements entraînent un état de déshydratation sévère. Survenant au cours des premiers jours de la vie, ils évoquent bien sûr une occlusion intestinale haute ou une sténose du pylore lorsqu'un intervalle libre est retrouvé. On ne saurait trop insister sur la fréquence de ces situations pseudo-chirurgicales puisque dans la majorité des observations publiées elles motivent l'hospitalisation pour surveillance ou intervention. Le plus souvent les examens cliniques et paracliniques, en particulier le transit gastro-duodénal, permettent d'éviter l'acte chirurgical inutile et dangereux. Cependant, en l'absence de diagnostic ferme la persistance des vomissements, la constatation d'ondes péristaltiques abdominales amènent 6 auteurs à une laparotomie exploratrice (41 - 168 - 108 - 23 - 179 - 89). A propos de 2 observations WEENS et GOLDEN (168) attirent l'attention sur l'existence d'un syndrome clinique et radiologique pseudo-occlusif évoquant une sténose hypertrophique du pylore dans l'une et une occlusion intestinale haute dans l'autre ; cependant l'exploration chirurgicale excluait une anomalie anatomique digestive.

Il est exceptionnel, comme dans l'observation de BOYD (23) que le malade soit porteur à la fois d'une malformation digestive et d'une insuffisance surrénale. Il s'agissait d'un enfant opéré, à l'âge de 23 jours, d'un volvulus du colon ascendant. Il ne survivait que quelques jours bien que le diagnostic ait été complété et l'hormonothérapie corticosurrénale instituée.

Dans certaines observations (41 - 68 - 20) les vomissements par leur chronicité évoquent une dyspepsie sensitivo-motrice, fréquente en pathologie néonatale. Mais les changements itératifs de régime, les modificateurs du transit digestif restent sans succès alors qu'une alimentation enrichie en sel, une simple perfusion de sérum salé et l'emploi à titre symptomatique de corticoïdes

transforment la situation. Cette amélioration, si elle est interprétée en fonction des gestes thérapeutiques, peut d'ailleurs mettre sur la voie du diagnostic.

3) La diarrhée ou plutôt l'existence de selles molles, fréquentes, ne peut être retrouvée que dans 9 observations de la littérature (78 - 151 - 41 - 171 - 56 - 65 - 64 - 179 - 139). Il est rare qu'elle soit un symptôme dominant. Néanmoins il s'y associe une déshydratation, un état de choc ; le tableau clinique peut ressembler à celui d'une gastroentérite aiguë, d'un syndrome neurotoxique.

4) Les accès de déshydratation sont plus évocateurs de l'insuffisance surrénale du nourrisson. Pourtant ce n'est souvent que leur répétition lors d'un épisode infectieux banal, voire même sans facteur déclenchant évident, qui y fera penser.

La déshydratation est en général sévère et s'aggrave rapidement. La perte de poids est égale ou supérieure à 10 % du poids du corps. Les signes cliniques en sont bien connus : dépression de la fontanelle, enfoncement des yeux dans les orbites, signe du pli, sécheresse des muqueuses. Cependant très vite ici, le teint devient gris, les bruits du cœur s'assourdissent, une polypnée superficielle s'installe. Cette situation impose bien sûr une perfusion I.V. d'urgence.

Les crises de déshydratation s'accompagnent en général de vomissements, de modification des selles et, signe important tout-à-fait inhabituel en période de déshydratation, la diurèse est conservée voire même plus élevée que celle d'un enfant normal. En aucun cas les troubles digestifs ne sont assez importants pour expliquer à eux seuls l'intensité des pertes liquidiennes. Aussi pour celui qui connaît le syndrome de perte de sel, ces crises de déshydratation sont des accidents révélateurs par excellence.

5) Le collapsus cardiovasculaire s'installe en général rapidement et crée une situation de détresse aiguë. Il accompagne le plus souvent une déshydratation massive mais il peut aussi s'observer indépendamment de toute perte hydrique cliniquement apparente, ceci surtout chez le nouveau-né. Le teint est uniformément gris, les lèvres sont bleues, les extrémités sont froides cyanosées. La

T.A. est rapidement imprenable et les battements cardiaques mous et assourdis.

6) Une adynamie extrême est toujours associée au collapsus. Chez le petit nourrisson le cri est faible, plaintif; la gestualité nulle et l'hypotonie musculaire majeure transforme le petit malade en "poupée de chiffon". Plus âgé, l'enfant repose immobile dans son lit, ne répondant plus aux sollicitations, indifférent à l'affection des siens. Le regard, à la fois étrangement détaché et angoissé, apparaît comme l'ultime refuge d'une vie fragile.

Les troubles de la conscience sont fréquents, plus ou moins intenses, allant de la simple somnolence au coma. Ils peuvent survenir dès l'installation du collapsus et de la déshydratation mais apparaissent et s'aggravent toujours en l'absence de réanimation.

Les signes neurologiques, agitation, convulsions vraies, sont rares dans le syndrome de perte de sel du nourrisson. Ces accidents ne se produisent qu'à la phase terminale de la crise d'insuffisance surrénale négligée ou traitée trop tard.

Ces situations pathologiques (troubles digestifs, déshydratation, collapsus) traduisent un déficit corticosurrénalien latent qui s'extériorise brutalement. Cependant des parents observateurs et avertis peuvent être alertés par certains symptômes qui précèdent ces accidents aigus de décompensation. L'appétit devient capricieux, le caractère se modifie : l'enfant est grognon, apathique ou agressif; il s'isole, perd goût aux jeux remuants et ne demande qu'à rester au lit. Parfois certains parents ont noté plusieurs mois avant la crise aiguë un goût prononcé pour les mets salés, une soif et une diurèse plus importante que chez les autres enfants (78 - 41 - 142). Mais ces signes ne sont recueillis et expliqués qu'à postériori. Le diagnostic de syndrome de perte de sel n'est donc pas toujours facile. Le collapsus cardiovasculaire n'est pas spécifique; à cet âge c'est l'expression clinique de nombreuses agressions sévères. La symptomatologie digestive, voire même pseudo-chirurgicale, expose trop souvent à en méconnaître l'existence. Pourtant, on le sait, en matière de pathologie surrénalienne tout retard dans la mise en oeuvre de la thérapeutique est fatal, à tout âge et en particulier chez le nourrisson. C'est donc systématiquement qu'il faut, dans les premiers mois de la vie, penser à une perte de sel. Certes ce syndrome est une cause rare à cet âge, de troubles digestifs, de déshydrata-

tion en comparaison des causes infectieuses, cérébrales et des malformations digestives qui sont, elles, d'observation courante. Néanmoins le dépistage précoce d'une insuffisance surrénale ne se fera que par la recherche systématique d'une perte de sel.

7) La mélanodermie, lorsqu'elle existe, a un intérêt diagnostique primordial mais son installation est rarement précoce chez le nourrisson. Il est exceptionnel de constater une pigmentation cutanée anormale dès les premiers jours de la vie. Elle est alors confondue avec un ictère ou une cyanose. Ce fait est signalé par deux auteurs, WELSH (170) chez un nouveau-né qui meurt à la 24ème heure et SEELIGER (149) chez deux frères décédés avant l'âge de 1 mois.

Plus connue est la survenue d'une mélanodermie chez un nourrisson présentant un syndrome de perte de sel. Cette association doit faire penser à l'insuffisance surrénale globale. En effet on attribue la pigmentation à une augmentation du taux d'ACTH circulant; celle-ci provient d'un défaut de freination par le Cortisol. Ces circonstances favorables au diagnostic se produisent rarement. Dans 8 observations de la littérature la mélanodermie apparaît au cours du premier mois de la vie : à l'âge de 3 semaines pour SIKL (151), au 31ème jour pour HARLEM (68), évidente à 1 mois chez les malades de SPARROW (154) et O'DONOHUE (123) ou consistant en une pigmentation plus foncée du scrotum et des mamelons (KURZ - 89 - ROSSITER -142- ROBERTS -139). Nous pouvons joindre à ce groupe le cas de notre petit Benoit (observation N°2). Le plus souvent, 15 observations, la mélanodermie apparaît à l'âge moyen de 2 ans 2 mois (âges extrêmes 2 mois et 7 ans) bien que la maladie ait débuté tôt dans la vie. Cela explique les délais assez longs entre l'apparition des symptômes digestifs et la date du diagnostic précis dans la plupart des observations.

La mélanodermie réalise une pigmentation diffuse, classiquement brunâtre "Terre de Sienne". Mais, plus que son aspect, c'est sa topographie qui est caractéristique. Cette pigmentation prédomine au niveau des régions normalement pigmentées : organes génitaux externes et mamelons. Elle est maximum au niveau des parties découvertes, des zones de flexion ou de frottement, en particulier la face externe des articulations interphalangiennes. La paume des mains garde une couleur normale mais les plis sont dessinés en brun foncé. Souvent elle se manifeste d'abord sous l'aspect d'un hâle solaire, plus intense que celui des autres enfants de la famille, et persistant pendant l'hiver. Il est banal de

dire que cette pigmentation cutanée s'accroît lors des accidents ou si le traitement cortisonique est à dose insuffisante. Par contre elle régresse chez le sujet bien équilibré, mais ne disparaît pas toujours.

C) L'ASSOCIATION: ASTHENIE, AMAIGRISSEMENT, MELANODERMIE.

Caractéristique de la maladie d'Addison classique, elle est rare chez le nourrisson, du moins au stade initial. Ce tryptique évocateur a été décrit chez des enfants dont l'affection s'extériorise après l'âge de 1 an. Dans ces cas les premiers mois de la vie se déroulent sans histoire, le syndrome de perte de sel est latent ou même fait défaut. 9 observations de la littérature correspondent à cette définition : les cas de GARRAHAN (64), O'DONNEL (122), SHEPARD (150), NÖTHIGER (121) et BONHOMME (21). L'histoire clinique de la petite Elisabeth (observation n° 3) leur ressemble beaucoup.

Après un intervalle libre de 10 à 20 mois vont apparaître les différents symptômes. Une série d'épisodes infectieux semble la cause déclenchante : infection pulmonaire (21 - 64).

1) La mélanodermie, dont le début est contemporain de ces maladies, n'attire pas l'attention des parents tout d'abord. Elle est interprétée comme un signe d'hypocorticisme par le clinicien lorsque les autres symptômes sont apparus quelques mois plus tard. Un seul enfant fait exception. C'est le cas rapporté par BONHOMME (21) car il existe dans la famille deux frères traités pour une insuffisance surrénale.

2) L'anorexie suit un épisode infectieux. Elle est durable et entraîne une stagnation pondérale puis un amaigrissement d'autant plus important que des troubles digestifs y sont associés. Ainsi l'enfant suivi par GARRAHAN perd plus de 3 kg en 2 mois (14 Kg → 10 Kg 260); une inappétence rebelle et des selles molles (5 à 6 par jour) sont le motif de l'hospitalisation. Le petit malade de O'DONNEL, ancien prématuré, après un démarrage difficile les 2 premiers mois de la vie, se développe ensuite de façon satisfaisante : 8 Kg 160 à 1 an. Mais l'anorexie puis les vomissements, apparus à 24 mois, entraînent une perte de poids importante et, à 27 mois, il ne pèse que 8 Kg 700. Dans 4 observations (21 - 150) l'amaigrissement est discret voire même absent. Il est à noter que dans ces observations le syndrome de perte de sel n'existe pas.

3) L'asthénie et les modifications du caractère sont retrouvées de façon constante. L'enfant devient triste, indifférent et irritable, ne participe plus aux jeux. La fatigabilité musculaire entraîne une régression des acquisitions motrices; discrète au début : impossibilité de monter les escaliers, elle s'aggrave progressivement et se manifeste par une démarche titubante, des chutes fréquentes puis une incapacité à se maintenir en position debout.

Dans ce cadre des insuffisances surrénales du nourrisson à début retardé, deux auteurs (21 - 150) notent pour 4 de leurs malades une croissance staturale plus importante que celle des enfants de même âge, associée à une avance de l'âge osseux chez les 2 enfants où celle-ci fut recherchée (21).

Bien que sortant du cadre que nous avons choisi il est un mode de début exceptionnel que nous voudrions signaler. BONHOMME (21) rapporte le cas d'un garçon de 3 ans 1/2 (déjà publié en 1965 par BERTRAND - 13) qui, outre la mélanodermie, l'asthénie et les troubles digestifs présente une puberté précoce vraie avec développement anormal des organes génitaux, pilosité pubienne, érections fréquentes et une accélération de la croissance staturale et de la maturation osseuse. Tout processus tumoral hypophysaire ou cérébral ayant été éliminé, l'auteur évoque l'hypothèse d'un hypergonadisme par entraînement hypophysaire déclenché par l'hypersécrétion d'ACTH secondaire à l'insuffisance surrénale périphérique. Il note le caractère exceptionnel de ce fait, l'insuffisance surrénale s'accompagnant le plus souvent d'hypogonadisme. Cependant la régression des signes pubertaires sous corticothérapie semble prouver la réalité de ce phénomène.

D. LE SYNDROME DE NON REPONSE A L'A.C.T.H.

Il a été individualisé par MIGEON en 1968 (107) à partir de 6 observations. FRANCKS (59) et MONTELEONE (112) ont publié depuis, 2 nouveaux cas (Tableau III). Si, avec MIGEON, nous classons dans ce groupe les observations antérieures publiées sous le titre d'insuffisance surrénale avec déficit isolé en gluco-corticoïdes (150- 117 - 173 - 95), on compte actuellement 14 cas de "syndrome de non réponse à l'ACTH".

Comme dans l'insuffisance surrénale globale, les manifestations cliniques varient selon l'âge de début :

- refus alimentaire, vomissements et hypotrophie chez le jeune nourrisson,

- mélanodermie, troubles du caractère et asthénie dans la première enfance.

Les crises hypoglycémiques à l'occasion d'un jeûne ou d'une infection sont à redouter.

Les explorations biologiques permettent de faire le diagnostic en mettant en évidence :

- une cortisolémie basse, une corticostéronémie non augmentée,
- une absence de réponse hormonale après injection d'ACTH,
- l'absence de syndrome de perte de sel après épreuve de restriction sodée. En effet les électrolytes sanguins restent normaux tout au long de l'épreuve et le taux de sécrétion de l'aldostérone s'élève normalement.

Enfin l'apport de corticoïdes permet la régression de toutes les manifestations cliniques.

IV. BIOLOGIE

Les hormones surrénaliennes ayant une action sur l'équilibre hydro-électrolytique et sur le métabolisme gluco-protidique, les examens biologiques d'utilisation courante, notamment le dosage des électrolytes sanguins et urinaires et de la glycémie, mettent en évidence des perturbations humorales assez caractéristiques pour orienter le clinicien vers le diagnostic d'insuffisance surrénale. Les explorations stéroïdiennes statiques et dynamiques apportent ensuite la preuve directe de la carence surrénale.

A. LE SYNDROME HUMORAL.

1) Les perturbations hydro-électrolytiques.

Recherchées systématiquement chez un nourrisson en état de déshydratation, elles vont retenir l'attention d'emblée. L'association d'une hyponatrémie, d'une hyperkaliémie et d'une natriurie élevée, constitue ce que l'on appelle le syndrome de perte de sel. Les perturbations de l'ionogramme sanguin sont nettes dans 38 des 92 observations d'insuffisance surrénale globale (très souvent l'évolution rapidement fatale n'a pas permis de les rechercher) et la fuite du sodium dans les urines n'a été prouvée que 9 fois.

L'hyponatrémie, d'autant plus significative qu'il existe souvent une hémococoncentration, se situe le plus souvent entre 120 et 130 mEq/l, exceptionnellement elle fut trouvée à 100 mEq/l (63).

Dans 7 observations (52 - 108 - 121 - 21 - 56) la natrémie, dosée lors

d'un accident aigu d'insuffisance surrénale, reste normale alors que la kaliémie est augmentée. La déperdition sodée existe sans doute mais se trouve masquée par l'hémoconcentration.

L'hyperkaliémie, dans la majorité des cas, est trouvée entre 6 et 8 mEq/l. Chez 13 enfants elle dépasse 8 mEq/l, voire même 10 mEq/l (166 -142 -15).

Parfois l'enregistrement de l'électrocardiogramme permet de la suspecter : troubles de la repolarisation avec une onde T élevée, pointue, d'amplitude normale mais symétrique.

Dans de rares cas, la kaliémie est normale (41 - 64 - 20 - 89) bien que l'hyponatrémie soit importante. Exceptionnellement le taux du potassium sérique est chiffré à 2,8 mEq/l. Il s'agit du petit malade de WEENS (168) qui vomissait depuis 18 jours avant son hospitalisation.

Une remarque s'impose afin d'éviter les erreurs d'interprétation. Il est fréquent de trouver une hyperkaliémie chez les nourrissons déshydratés ou en collapsus circulatoire. Les prélèvements sanguins sont assez difficiles, il se produit une hémolyse de l'échantillon de sang et le dosage du potassium sérique se trouve perturbé par la présence du potassium d'origine globulaire. Ce dosage doit donc être contrôlé.

La natriurie conservée est le troisième élément du syndrome de perte de sel. Normalement, une chute de la natrémie s'accompagne d'une réduction de la natriurèse qui s'abaisse au dessous de 10 mEq/l. Chez l'insuffisant surrénalien la natriurèse reste voisine de 80 mEq/l. A cette fuite urinaire du sodium correspond une déperdition d'eau liée aux ions sodium. L'absence d'oligurie chez un nourrisson déshydraté permet d'évoquer, entre autres, le diagnostic.

Lorsque les examens biologiques sont réalisés à distance de l'épisode aigu de déshydratation, les perturbations électrolytiques ne sont plus aussi évidentes. L'épreuve de restriction sodée, qui consiste à apporter 5 mEq/l de sodium par jour pendant 6 jours, permet alors de démasquer un syndrome de perte de sel latent. Chez un sujet normal la natriurie devient presque nulle vers le 4ème jour et la natrémie se maintient dans les limites physiologiques. S'il existe une insuffisance surrénale globale, la natriurie reste élevée, supérieure aux apports, et parallèlement la natrémie chute tandis que la kaliémie augmente.

Cette épreuve est souvent mal supportée, elle peut déclencher rapidement une déshydratation brutale avec collapsus chez le nourrisson aussi elle exige une surveillance clinique et biologique régulière.

Ces perturbations hydroélectrolytiques sont la traduction d'un déficit en hormones minéralo-corticoïdes. Le sodium n'est pas réabsorbé au niveau de tubule rénal distal, l'échange avec l'ion potassium ne se fait pas et ce dernier reste dans la circulation. Les travaux d'ALBEAUX - FERNET (2) montrent que la clearance du sodium, dont la valeur moyenne sous régime normosodique est de $0,55 \pm 0,14$ ml par minute pour $1,73 \text{ m}^2$ de surface corporelle, peut atteindre $1,87 \pm 0,96$ chez les sujets ayant une insuffisance minéralo-corticoïde prédominante.

Une telle fuite sodée, non compensée par un apport de sel, entraîne une hypotonie plasmatique et l'eau passe dans le secteur intracellulaire. La spoliation hydrique du secteur extracellulaire se fait donc dans deux directions : vers l'extérieur par le rein (eau liée au sodium) et à l'intérieur de l'organisme vers les cellules. Cela explique l'évolution très rapide de ce type de déshydratation vers le collapsus circulatoire.

2) L'opsiurie.

Le retard de l'élimination hydrique est un signe classique qui peut être mis en évidence par l'épreuve de charge en eau de ROBINSON. La méthode simplifiée, exempte de danger, consiste à faire ingérer au réveil 15 à 20 ml d'eau par kilo de poids après évacuation vésicale. Les urines sont ensuite collectées pendant 4 Heures. Dans l'insuffisance surrénale, on recueille moins de 75 % de la quantité ingérée et la densité urinaire reste élevée, largement au-dessus de 1004.

Chez le nourrisson, l'opsiurie est rarement recherchée. Elle existe chez le malade de STEMPFEL (155) : 57 % de l'eau ingérée est éliminée à la quatrième heure. Dans l'observation rapportée par CALDERA (29) l'épreuve de ROBINSON se révèle normale.

L'opsiurie est sous la dépendance du déficit en cortisol. Pour ALBEAUX-FERNET (2) le cortisol agirait directement sur la perméabilité à l'eau du tubule distal; pour LINQUETTE (98) il interviendrait sur le métabolisme de l'hormone antidiurétique.

3) L'acidose métabolique.

Elle existe dans les 16 observations où le dosage des bicarbonates a été réalisé : entre 11 et 17 mEq/l. Mais toutes les déshydratations aiguës du nourrisson s'accompagnent d'une acidose métabolique. Elle a pour cause la déperdition de sécrétions digestives alcalines et l'accumulation d'acides fixes : les acides cétoniques et lactiques fabriqués en excès au cours du jeûne prolongé (par anorexie) et les acides organiques non éliminés par le rein en raison de l'insuffisance fonctionnelle qu'entraîne la diminution du volume extracellulaire.

4) L'hyperazotémie.

Elle atteint souvent 1 g/l et traduit l'insuffisance rénale fonctionnelle. Elle revient à la normale, de même que l'acidose métabolique, après correction de la déperdition hydro-sodée.

5) L'hypoglycémie.

On ne l'observe que 9 fois au cours des épisodes d'insuffisance surrénale aiguë chez le nourrisson ; 11 fois elle fait défaut. Dans la plupart des observations le dosage de la glycémie n'a pas été réalisé .

Elle peut atteindre un chiffre inférieur à 0,20 g/l et s'accompagne de crises convulsives prolongées (78 - 172 - 149 - 21). Les crises hypoglycémiques sont plus fréquentes après 1 an et sont déclenchées par des épisodes infectieux. Habituellement le taux de glucose sanguin se maintient à un chiffre normal. La démonstration d'une hypersensibilité à l'insuline est dangereuse. Il vaut mieux ne pas la rechercher. GEPPERT (65) provoque, en injectant 0,25 unités d'insuline par kilo, une crise convulsive avec hypoglycémie à 0,29 g/l, 1 heure après l'injection.

6) L'éosinophilie sanguine.

Classiquement augmentée dans l'insuffisance surrénale, elle ne retient pas souvent l'attention chez le nourrisson. Elle est élevée dans 5 observations (41 - 64 - 113 - 152 - 20) et atteint même 27 % chez la petite malade de BOESCH(20).

B. EXPLORATIONS STERODIENNES.

Les progrès réalisés en biochimie ces vingt dernières années ont permis d'explorer de manière de plus en plus précise, le métabolisme des hormones de la cortico-surrénale. Le dosage des différentes hormones et de leurs dérivés est aujourd'hui possible. De nombreuses techniques de dosage ont été mises au point; certaines sont d'utilisation courante, d'autres, plus délicates, sont réservées à des laboratoires spécialisés. Les chiffres normaux ne sont pas faciles à présenter car la seule référence valable en matière de dosage hormonal est celle donnée par le laboratoire lui-même en fonction de la technique employée. Néanmoins il nous paraît utile de rappeler, chemin faisant, les valeurs moyennes normales chez l'enfant pour les techniques de dosage les plus couramment utilisées.

1) Exploration statique des divers composés hormonaux et de certains de leurs précurseurs.

a) Le cortisol, produit par les zones réticulée et fasciculée du cortex surrénalien, est le glucocorticoïde physiologique. Après avoir été métabolisé au niveau du foie, il est éliminé dans les urines sous forme de cortisol et de cortisone libre en faible quantité, et sous forme de dérivés tétra et hexahydrogénés. Tous ces corps porteurs d'un groupe OH en 17 sont globalement dosés sous forme de 17 OH corticoïdes.

α) Le dosage des 17 hydroxystéroïdes urinaires est le procédé d'exploration le plus courant. La méthode de PORTER et SILBER a la faveur en France: la phénylhydrazine donne, avec les stéroïdes possédant en 16 une fonction di hydroxyacétone, une coloration jaune. Seront donc dosés les métabolites du cortisol mais aussi ceux du 11 Déoxycortisol ou substance S. Par contre le 6 bêtahydroxycortisol, forme d'élimination importante chez le nouveau-né, échappe au dosage. Les valeurs normales, comprises entre 3 et 9 mg/24 heures chez l'adulte, sont variables chez l'enfant en fonction de l'âge. LELONG et collaborateurs (92) ont précisé ces valeurs à partir d'une étude statistique portant sur 734 enfants :

0 à 6 mois	: 0,45 ± 0,22	mg/24 heures
1 an	: 0,70 ± 0,27	"
2 ans	: 0,90 ± 0,35	"

3 ans :	$1,20 \pm 0,40$	mg/24 heures
4 ans :	1,10	"
5 ans :	1,60	"
6 ans :	1,90	"
7 ans :	2,00	
8 ans :	$2,40 \pm 1,10$	"
9 ans :	$2,50 \pm 1,70$	"

Cela correspond à $3,1 \pm 1,1$ mg/m²/24 heures sauf chez le nourrisson pour lequel l'élimination des 17 OH corticoïdes urinaires est plus basse.

La méthode de NORBYERSKI est moins spécifique car elle dose également la 17 OH progestérone, le pregnanetriol et leurs métabolites. Les valeurs obtenues sont environ le double de celles de la réaction de PORTER et SILBER(35).

Dans l'hypocorticisme l'élimination urinaire des 17 OH corticoïdes est abaissée. Chez le nourrisson le déficit est difficile à apprécier car les valeurs normales sont basses. Ce dosage a été réalisé dans 29 observations de la littérature. Le déficit n'est évident que dans 9 cas, dans les 20 autres cas les chiffres se situent à la limite inférieure de la normale.

β) Dosages plasmatiques. Il existe un cycle nycthéméral de production du cortisol. Par principe les dosages seront réalisés entre 8 et 10 heures du matin au moment où cette production est maximum.

Le dosage des 17 OH stéroïdes libres plasmatiques PORTER et SILBER par la méthode de NELSON et SAMUELS est normalement de :

$13,94 \pm 7,49$ microgrammes pour 100 ml de plasma (12).

Chez le nouveau-né les valeurs sont plus basses :

9 microgrammes pour 100 ml de plasma entre le 2ème et le 8ème jour

$4,25 \pm 4,6$ pour 100 ml de plasma entre le 8ème et le 21ème jour.

A partir du 28ème jour les valeurs sont comparables à celles observées chez l'adulte.

Par la méthode fluorimétrique de DE MOOR les résultats sont un peu élevés (83) :

- 17,5	<u>+</u> 9,5	microgrammes pour 100 ml de plasma avant 2 ans
- 22	<u>+</u> 15	" de 2 à 8 ans
- 17	<u>+</u> 9,5	" de 9 à 16 ans

et chez le nouveau-né : 4 microgrammes pour 100 ml de plasma.

Ce dosage a été réalisé dans 13 observations d'insuffisance surrénale du nourrisson. La cortisolémie est franchement abaissée, inférieure à 4 microgrammes pour 100 ml, dans 10 observations. Mais dans 3 cas, elle est normale et seules les épreuves dynamiques permettent d'extérioriser le déficit (166 - 139 - 11).

γ) Taux de sécrétion du cortisol par méthode de dilution isotopique.

Cette mesure est actuellement le meilleur indice de la sécrétion du cortisol, mais elle ne peut être réalisée que dans quelques laboratoires spécialisés. La sécrétion moyenne est de :

12,4 mg/m²/jour (valeurs extrêmes 5,3 et 16 mg/m²/jour)

elle est plus importante chez le nouveau-né :

17,5 mg/m²/jour en moyenne (12)

Cette mesure a permis de récuser la notion d'insuffisance surrénale transitoire du nouveau-né concomitante de l'involution du cortex foetal, évoquée autrefois devant les valeurs très basses du cortisol plasmatique et des 17 OH stéroïdes urinaires.

Le taux de sécrétion du cortisol est toujours nettement abaissé dans les observations d'hypocorticisme global ou de "non réponse à l'ACTH" quand il peut être effectué, inférieur à 5 mg/m²/jour dans les observations de BONHOMME (21) et à 2,5 mg/m²/jour dans celles de MIGEON (107).

b) L'aldosterone sécrétée par la zone glomérulée de la corticosurrénale, est le minéralo-corticoïde le plus puissant et le seul qui paraisse jouer un

rôle dans les conditions physiologiques. Elle est excrétée dans les urines sous plusieurs formes :

- aldostérone libre non conjuguée : 0,5 %
- aldostérone conjuguée libérable par hydrolyse à pH = 1 : 5 %
- métabolites glycuconjugués : 55 % dont 35 % de Tétrahydroaldostérone.

Le chiffre de l'aldostéronurie peut ne pas être représentatif de la production hormonale. En effet l'élimination urinaire de l'aldostérone, encore mal connue, ne concerne qu'une petite partie de l'hormone sécrétée, et la partie éliminable, après filtration glomérulaire, serait réabsorbée en quasi totalité par le tubule.

α) Etude des éliminations urinaires.

Les dosages biologiques sont abandonnés et remplacés par la méthode physico-chimique, nécessitant des chromatographies, et la méthode de double dilution radio-isotopique.

L'aldostérone dite "libre" comprend l'aldostérone libre et l'aldostérone conjuguée libérable par hydrolyse à pH = 1. Les normes varient selon les méthodes et les laboratoires :

2 à 10 microgrammes/24 heures pour PASCALINI (124).

0,7 à 18 microgrammes/m²/24 Heures pour NEHER et WETTSTEIN (cité par NEW)

3,5 à 13 microgrammes/m²/24 Heures pour NEW (119)

5,1 à 26 microgrammes/24 Heures par la méthode de double dilution isotopique (124).

Après plusieurs jours de régime désodé, leur élimination augmente = 31 à 53 microgrammes/24 Heures.

La détermination de l'élimination de la tétrahydroaldostérone est souvent avantageuse car elle est plus importante :

20 à 30 microgrammes/24 Heures pour PASCALINI (124)

39 à 106 microgrammes/24 Heures pour NEW (119)

et sous le régime sans sel :

135 à 235 microgrammes/24 Heures.

β) Le dosage de l'aldostérone plasmatique est possible par méthode isotopique. En apport sodé normal on trouve un taux de :

3 à 14 milli microgrammes pour 100 ml de plasma (NEW - 120)

5 à 15 milli microgrammes pour 100 ml de plasma (WOLFF - 176).

γ) La mesure du taux de sécrétion de l'aldostérone est certainement le meilleur moyen d'appréciation de la fonction minéralo-corticoïde. En apport sodé normal elle est de :

40 à 130 microgrammes/m²/jour selon ULICK (165)

20 à 100 microgrammes/jour selon VISSER (47)

et s'élève jusque 600 microgrammes/jour en régime désodé.

Rares sont les observations de la littérature où l'exploration hormonale de la fonction minéralo-corticoïde a été réalisée. Le nombre de laboratoires capables d'effectuer ces dosages est encore très limité. L'aldostéronurie, précisée dans 6 observations (150 - 155 - 20 - 29 - 11 - 21), se situe dans les limites physiologiques mais elle n'augmente pas sous régime sans sel (29 - 155).

SPERLING (154 bis) est le seul auteur à avoir dosé l'aldostérone plasmatique chez ses malades. Il trouve la même valeur (0,1 millimicrogramme pour 100 ml) chez un garçon de 13 ans et chez son frère de 8 mois.

Le taux de sécrétion de l'aldostérone ne dépasse pas 23,75 microgrammes par 24 heures sous régime désodé dans l'une des observations de J. BONHOMME (21).

Il atteint au contraire 284 microgrammes/m²/24 heures (21) et 137 microgrammes/24 heures (107) chez des nourrissons ayant un déficit isolé en glucocorticoïdes. Et à l'opposé il reste inférieur à 19 microgrammes/24 heures après restriction sodée dans les observations d'hypoaldostéronisme colligées par JEAN (82).

c) Les androgènes surrénaliens.

Les principaux androgènes sont la déhydroépiandrostérone (D.H.E.A.) la delta 4 androstène dione, la 11 bêta hydroxyandrostène dione et la testostérone normalement sécrétée en quantité minime. Seuls les 17 cétostéroïdes oxygénés en 11 sont spécifiques du tissu surrénalien, ils possèdent en propre le système enzymatique de la 11 bêtahydroxylation. Les autres systèmes enzymatiques sont

également présents dans les gonades.

α) Dosage des 17 cétostéroïdes neutres totaux.

La méthode de ZIMMERMANN est couramment utilisée. De même que pour les 17 OH stéroïdes, l'élimination urinaire augmente avec l'âge de l'enfant. Nous nous référons à la statistique de LELONG (92) :

1 mois à 1 an	: 0,25 $\pm$ 0,15 mg/24 heures
2 à 3 ans	: 0,40 $\pm$ 0,20 "
4 ans	: 0,60 $\pm$ 0,25 "
5 à 6 ans	: 0,90 $\pm$ 0,30 "
7 à 8 ans	: 1,40 $\pm$ 0,60 "
9 ans	: 1,60 $\pm$ 0,70 "
10 à 19 ans	: 2,30 à 7,60 mg/24 heure chez le garçon 2,30 à 6,30 mg/24 heure chez la fille.

Pendant le premier mois de la vie, l'élimination des 17 cétostéroïdes urinaires est souvent élevée et peut atteindre 2,5 mg/24 heures sans être pathologique. Elle diminue dans le mois qui suit.

β) Par des méthodes de chromatographie ou de fractionnement chimique les 17 cétostéroïdes urinaires peuvent être séparés en 3 fractions :

- la D.H.E.A. (fraction B de JAYLE) d'origine surrénalienne,
- l'androstérone et l'étiocolanolone (fraction A) d'origine surrénalienne et gonadique,
- les 11 oxy 17 cétostéroïdes (fraction C) constitués en partie par les métabolites du cortisol.

En pratique courante, seule la détermination de la fraction B nous intéresse. Elle représente 10 à 30 % des 17 cétostéroïdes totaux. Normalement elle reste inférieure à 1 mg/24 heures chez l'enfant.

Dans l'hypocorticisme global du nourrisson le dosage des androgènes se révèle normal. Son intérêt est de permettre d'éliminer la possibilité d'une hyperplasie congénitale des surrénales.

d) Etude des précurseurs hormonaux.

Cette étude est importante pour le dépistage d'un trouble de l'hormonogénèse dont le tableau clinique ressemble à celui de l'hypocorticisme global. L'élimination en quantité élevée d'un précurseur, alors que le produit hormonal terminal est en proportion moindre, traduit l'existence d'un bloc métabolique en aval de ce précurseur.

α) La D.H.E.A. est considérablement augmentée, et de façon disproportionnée par rapport aux 17 cétostéroïdes totaux dans les tumeurs malignes des surrénales et les déficits congénitaux en 3 bêta - ol - deshydrogénase.

β) Les 11 oxy 17 cétostéroïdes sont absents dans les troubles de la 11 hydroxylation alors que les 17 cétostéroïdes totaux sont élevés.

γ) La substance S de REICHSTEIN (ou 11 déoxycortisol) est en quantité anormalement élevée dans les troubles de la 11 hydroxylation. Les 17 OH stéroïdes PORTER et SILBER sont donc très augmentés et le dosage spécifique, après séparation chromatographique, met en évidence l'excès de tétrahydro S dans les urines.

δ) La 17 OH progestérone, dont le métabolite essentiel est le pregnanetriol, est étudiée de façon spéciale lorsqu'on suspecte un trouble de la 21 hydroxylation, qui est relativement fréquent en clinique pédiatrique. Le pregnanetriol urinaire, chez l'enfant, ne doit pas dépasser 0,1 mg/24 heures selon VISSER. Il est largement supérieur à 1 mg/24 heures s'il existe un bloc métabolique de la 21 hydroxylation.

ε) Dans les déficits en 17 hydroxylase, le pregnandiol, métabolite urinaire de la progestérone, est augmenté ainsi que tous les précurseurs de la chaîne de l'aldostérone. Le pregnandiol, normalement chez l'enfant, est inférieur à 0,50 mg/24 heures.

ξ) L'étude des précurseurs de l'aldostérone a permis de distinguer deux sortes de déficit enzymatique dans l'hypoaldostéronisme congénital. Le déficit en 18 deshydrogénase entraîne une élimination accrue de tétrahydro 18 hydroxy 11 déhydrocorticostérone (ou 18 OH THA), 27 fois plus importante que celle de la tétrahydroaldostérone (82).

Le taux de sécrétion de la 18 hydroxycorticostérone, normalement à 150-400 microg/24h. s'élève à 2420 microg/24h.(165). Dans le déficit en 18 hydroxylase, c'est la corticostérone qui est augmentée par rapport à l'aldostérone. Le taux nor-

mal de la corticostérone se situe entre 1,3 et 4 mg/24 h.(47), on trouve des valeurs de 5,4 à 8,6 mg/24 h. dans les observations de ULICK et ROYER(165-82).

2) Explorations mettant en jeu les mécanismes de régulation hormonale.

a) Système de l'ACTH.

L'ACTH stimule la sécrétion des glucocorticoïdes et des androgènes surrénaliens. Seul le cortisol a une action sur la sécrétion d'ACTH par un phénomène de "feed - back" négatif.

α) Il existe plusieurs protocoles de stimulation par l'ACTH.

L'ACTH peut être administrée à la dose de 25 mg en perfusion intraveineuse dans du sérum glucosé ou salé isotonique qui passe en 8 heures, ou bien être injecté en intra-musculaire sous forme d'ACTH retard à la dose de 40 unités avant 2 ans, 80 à 160 unités chez les enfants plus âgés.

Les injections pourront être répétées plusieurs jours consécutifs pour obtenir une stimulation maxima.

La réponse de la surrénale sera appréciée sur la variation des éliminations urinaires des glucocorticoïdes et des androgènes dosées la veille et le jour de l'épreuve ainsi que sur la variation du taux de cortisol plasmatique à 8 heures et 4 heures après l'injection d'ACTH.

Les travaux de LELONG (93 - 94) sur l'augmentation des stéroïdes urinaires chez 147 et 129 enfants normaux âgés de 2 mois à 17 ans ayant reçu de l'ACTH retard, mettent en évidence une variation selon la tranche d'âge.

	17 OH (mg/24 H) (PORTER et SILBER)	17 céto (mg/24 H) (ZIMMERMAN)
2 mois à 2 ans 40 unités ACTH	+ 5 + 2,49 (+ 16/m2/24 H) valeur de base moyenne = 0,64	+ 0,6 + 0,35 (+ 2/m2/24 H) valeur de base moyenne = 0,25
ACTH = 80 à 160 U 2 à 8 ans	+ 16 + 4,94 (+ 27/m2/24 H)	+ 1,9 + 1,09 (+ 2,8/m2/24 H)
8 à 14 ans	+ 24,8 + 6,66 (+ 19/m2/24 H)	+ 7,7 + 3,12 (+ 5/m2/24 H)
Puberté : + Fille: 12 à 17 ans Garçon: 14 à 17 ans	+ 28,2 + 5,47 + 28,1 + 9,54 (+ 19/m2/24 H)	+ 10 + 4,97 + 7,7 + 3,12 (+ 5,8/m2/24 H)

Il apparait nettement que l'augmentation porte surtout sur les 17 hydroxystéroïdes mais elle est également significative pour les 17 cétostéroïdes.

BERTRAND et collaborateurs (12) ont étudié plus particulièrement les variations de la concentration plasmatique des 17 OH CS libres sous l'influence de l'ACTH injecté par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/m² de surface corporelle. Le taux des 17 OH CS passe de 13,94 microgrammes pour 100 ml de plasma à 40,05 microgrammes 90 minutes après l'ACTH chez les enfants de plus de 3 mois, à 60,15 microgrammes entre 1 mois et 3 mois et à 50 microgrammes dès le 14^{ème} jour de la vie.

β) Test de stimulation par le synacthène.

Depuis la synthèse de la β1 - 24 corticotrophine (SYNACTHENE), on tend de plus en plus à l'utiliser de préférence à l'ACTH. Son activité est constante et il a le double avantage d'éviter les accidents allergiques des corticotrophines extractives et de pouvoir être utilisé très précocement après l'arrêt d'une thérapeutique corticoïde (12 heures environ).

Le test rapide par voie intramusculaire mis au point par JOB (83) consiste à injecter 0,125 mg de synacthène au-dessous de 2 ans et 0,250 mg au delà de cet âge chez un sujet à jeûn depuis 12 heures et n'ayant pas reçu de médicament pendant ce temps. La cortisolémie est dosée à 8 heures du matin (temps 0) et 30 minutes après l'injection.

Enfants de moins de 2 ans :

Taux de base = $17,5 \pm 9,5$ microgrammes pour 100 ml

Augmentation après synacthène = $+ 22 \pm 14$ microgrammes pour 100 ml
soit plus de 100 % du taux de base.

Enfants de 2 à 8 ans :

Taux de base = 22 ± 15 microgrammes pour 100 ml

Augmentation après synacthène = $+ 19 \pm 8$ "
soit plus de 70 %

Enfants de 9 à 16 ans :

Taux de base = $17 \pm 9,5$ microgrammes pour 100 ml

Augmentation = 17 ± 10 " " "

Soit plus de 70 %.

Les résultats donnés par WOOD (177) sont du même ordre. Cette épreuve s'avère commode et sûre comparée au test à l'ACTH, cependant elle ne garantit pas la réactivité maxima en cas d'insuffisance surrénale d'origine hypophysaire, notamment après traitement corticoïde prolongé.

Ces épreuves de stimulation nécessitent une hospitalisation qui seule permet la surveillance constante requise chaque fois que l'insuffisance surrénale apparaît cliniquement probable. Il existe un risque d'épuisement total des surrénales à la faveur d'une sollicitation majeure, aussi est-il sage de pratiquer ces explorations en maintenant une thérapeutique minéralocorticoïde.

Chez le nourrisson le test de stimulation par l'ACTH ou la $\beta 1 - 24$ corticotrophine a une place de choix. L'élimination des 17 céto et 17 hydroxystéroïdes urinaires étant très souvent dans les limites physiologiques, ainsi que nous l'avons vu, ce n'est que l'épreuve de stimulation qui mettra en évidence le déficit hormonal. Si nous reprenons les 25 observations d'insuffisance surrénale globale et les 14 cas d'insuffisance glucocorticoïde isolée (ou syndrome de non réponse à l'ACTH) où le test a été effectué, l'augmentation de la cortisolémie ou de l'élimination des 17 hydroxystéroïdes urinaires est minime ou nulle dans la majorité des cas. Dans les observations de MITCHELL et de BICKHAM on observe une augmentation de 100 % du taux des 17 hydroxystéroïdes urinaires mais la créatinurie des 24 heures augmente dans les mêmes proportions, démasquant le recueil incomplet des urines lors de la détermination des taux de base.

Parfois les résultats sont discordants, ainsi dans l'observation de BERTOYE le cortisol plasmatique passe de 4,8 à 26,2 microgrammes pour 100 ml après ACTH alors que les stéroïdes urinaires ne sont pas augmentés. Dans certains cas rapportés par MIGEON et par J. BONHOMME on observe à l'inverse une augmentation normale des 17 hydroxystéroïdes urinaires et un taux de sécrétion du cortisol qui reste très bas. Ces faits ne font que démontrer la difficulté de l'interprétation des résultats et l'utilité d'un bilan le plus complet possible comportant la mesure du taux de sécrétion du cortisol qui, chez l'enfant, traduit le mieux l'état fonctionnel de la cortico-surrénale.

γ) Il est également possible de stimuler la surrénale par l'ACTH endogène c'est le test au S.U. 4885 ou Métopirone. La sécrétion du cortisol est freinée en raison de l'effet inhibiteur de ce produit sur la 11 hydroxylase.

D'après WINKELMANN (174) cette freination serait 6 fois plus importante chez le sujet addisonnien que chez le sujet sain. Il s'ensuit une stimulation de la sécrétion de l'ACTH. Ce test consiste à faire absorber à l'enfant 1,5 g de métopirone avant 2 ans (3 g après 2 ans) en 6 prises espacées de 4 heures. Les 17 hydroxystéroïdes doivent normalement être 2 à 6 fois plus élevés que la valeur de base. Ce test, en fait, n'a pas d'intérêt dans les insuffisances surrénales primitives puisque leur but est d'explorer la réserve hypophysaire d'ACTH.

δ) Nous ne nous étendrons pas sur les épreuves de freination par la dexaméthasone qui sont indiquées dans les hypercorticismes et dont le but est d'inhiber la sécrétion d'ACTH.

Le dépistage rapide par freination accélérée consiste en l'administration de 1 mg de dexaméthasone per os à minuit et l'on dose la cortisolémie ensuite à 8 heures du matin qui normalement chute à moins de 10 microgrammes pour 100 ml.

ε) Dosage de l'activité ACTH du plasma.

Il est réalisé par des méthodes biologiques. Par la méthode de LIPSCOMB et NELSON, modifiée par GIRARD, les valeurs, chez l'enfant normal, sont de $0,21 \pm 0,09$ mU pour 100 ml le matin à jeun entre 8 et 10 heures. Au cours des insuffisances surrénales primitives on observe une augmentation importante de l'activité ACTH = 9,7 m U chez le malade de LAMBERTZ (90) et 13 m U pour 100 ml chez celui de LEMLI (95).

L'introduction de la technique radioimmunologique pour l'ACTH humaine en permet le dosage plus rapide et plus simple. Le taux normal se situe entre 12 et 60 picogrammes par ml selon BESSER (14). Il s'élève à 400 picog/ml chez les sujets addisonniens et FRANCKS (59) trouvait des taux de 550 et 850 picog/ml chez sa malade.

Pour nos malades ces dosages n'ont pu être réalisés pour des raisons techniques : centrifugation immédiate du sang à froid à -4° , congélation du plasma recueilli à -20° et transport à Paris dans les plus brefs délais... nous avons renoncé !

b) Le système Renine-Angiotensine.

Il intervient dans la régulation de la sécrétion de l'aldostérone; la rénine est sécrétée par l'appareil juxtaglomérulaire rénal. Elle permet la transformation de l'angiotensinogène d'origine hépatique en angiotensine I, qui sera ensuite converti en angiotensine II. Ce dernier agit sur le cortex surrénal en stimulant la voie de la biosynthèse menant à l'aldostérone. La sécrétion de la rénine dépend du stock sodé de l'organisme, de la volémie et de la pression de perfusion du rein.

Le dosage de l'activité rénine plasmatique, par méthode biologique, n'est réalisé que dans quelques laboratoires spécialisés. Chez le sujet normal elle est de $9,2 \pm 5,8$ nanogrammes pour SASSARD (cité par DESBOIS - 47).

Une augmentation importante de l'activité rénine plasmatique s'observe après l'épreuve de restriction sodée. Cela fut noté dans les cas d'hypoaldostéronisme congénital : 88,8 et 277,7 nanogrammes dans les observations de ROYER et JEAN (82) prouvant ainsi que le système de régulation n'était pas en cause dans l'insuffisance de sécrétion de l'aldostérone. En fait ce dosage est surtout effectué dans les cas d'hyperaldostéronisme et n'a que peu d'intérêt dans l'insuffisance surrénalienne.

V. EVOLUTION

L'hypocorticisme chronique du nourrisson, tel que nous l'avons décrit plus haut, est l'expression clinique d'une atteinte globale et définitive de toutes les fonctions hormonales de la glande. Dès lors, et de toute évidence, on ne peut espérer une évolution favorable sans une hormonothérapie substitutive couvrant tous les déficits et ininterrompue. Il semble en effet difficile d'admettre qu'un nourrisson puisse d'une part bien supporter une maladie aussi sévère avec un traitement incomplet pendant des mois, voire des années, et d'autre part présenter des accidents liés à un seul des déficits hormonaux ce qui, à priori, cadre mal avec la notion d'atteinte globale de la glande.

A. On retrouve dans la littérature au moins 5 observations qui illustrent bien ce type d'évolution en plusieurs épisodes. Pour LAMBERTZ et CALDERA (90) il s'agit dans ces cas d'un hypocorticisme global à manifestation dissociée.

La première observation de ce genre est celle de STEMPFEL publiée en 1960 sous le titre d'insuffisance surrénale sans hypoaldostéronisme (155). Son petit malade a présenté à l'âge de 12 jours un épisode de déshydratation aiguë avec perte de sel. Après cet épisode initial la cortisone seule s'avère nécessaire pour équilibrer l'enfant jusqu'à l'âge de 14 mois. A cet âge au cours d'une infection il refait une crise de déshydratation avec collapsus traitée par la D.O.C.A. et un apport salé. Mais une fois l'équilibre rétabli cet enfant aura une croissance normale jusque l'âge de 9 ans 1/2 avec pour tout traitement, de la cortisone. MIGEON voit alors l'enfant et complète le bilan biologique. L'épreuve de restriction sodée révèle un déficit en minéralo-corticoïdes cliniquement latent. Au cours de l'épreuve, l'aldostéronurie n'augmente pas, la natré-

mie chute à 117 mEq/l. Un an plus tard les troubles électrolytiques sont permanents. La D.O.C.A. doit être associée à la cortisone.

CALDERA en 1962 (29) rapporte un cas d'insuffisance surrénale du nouveau-né à évolution dite régressive. La maladie commence de la même façon spectaculaire à l'âge de 12 jours. Un régime enrichi en sel et l'injection régulière de D.O.C.A. permet une croissance normale et à l'âge de 15 mois le traitement peut être arrêté sans incident. Ce n'est que dans sa 6ème année que l'enfant est hospitalisé d'urgence pour une crise d'insuffisance surrénale aiguë. Le bilan hormonal pratiqué alors confirme l'existence d'un double déficit en minéralo-corticoïde et en gluco-corticoïde.

Des deux observations rapportées par UTTLEY en 1968 (166) sont comparables à ce cas. Après un épisode de perte de sel dans la période néonatale (10ème et 14ème jour de vie) on observe un intervalle libre de 5 ans entre l'arrêt de toute thérapeutique et la survenue des signes cliniques caractéristiques de l'insuffisance surrénale globale.

Le temps de latence est beaucoup moins long dans l'observation de BERTOYE (11). On retrouve à l'âge de 13 jours l'accident classique du syndrome de perte de sel qui évolue favorablement grâce à l'apport de sel, de D.O.C.A. et d'hydrocortisone. Très vite les corticoïdes peuvent être arrêtés puis la D.O.C.A., à l'âge de 5 mois, l'enfant ne reçoit dès lors qu'un supplément de sel. Le test à l'ACTH est normal à cette époque. Pourtant à l'âge de 11 mois l'insuffisance surrénale globale se démasque brutalement et le bilan paraclinique confirme le diagnostic. Ces cas d'hypocorticisme à révélation dissociée, et en particulier celle de BERTOYE ressemblent par bien des aspects à l'histoire de nos deux frères Hervé et Benoit : même début précoce dans la vie par un syndrome de perte de sel puis réponse favorable pendant plusieurs mois à un traitement ne comportant que du sel.

Ces observations semblent prouver, ou du moins suggèrent la possibilité d'une évolution par poussée, de l'insuffisance surrénale du nourrisson. Après s'être révélé de façon précoce et dramatique, le déficit en minéralo-corticoïde paraît s'atténuer et peut même rester totalement silencieux pendant un temps assez long comme dans le cas de STEMPFEL ; le traitement par la cortisone seule permet la survie. Ceci est rare.

Le plus souvent le tableau initial est celui d'un hypoaldostéronisme isolé et les signes d'insuffisance en gluco-corticoïde ne sont manifeste qu'au cours de la deuxième année.

Plus extraordinaire est la possibilité de véritables rémissions cliniques plus ou moins longues sans aucune thérapeutique.

Or, quand on connaît l'importance des lésions anatomiques de la glande, dans l'hypoplasie congénitale en particulier, on conçoit mal ce genre d'évolution dite régressive rapportée pourtant par plusieurs auteurs (65 - 52 - 126 - 123). Le réveil de l'affection est ensuite soit progressif soit brutal et c'est l'accident aigu qui, non prévu, ne pardonne pas comme chez le petit Hervé. A ce propos on peut discuter l'existence de l'insuffisance surrénale transitoire du nourrisson décrite par JAUDON d'abord puis par RUSSEL (147) et RAFFI (131). Leurs malades étaient dits guéris après un traitement assez court. Le recul était insuffisant lors de la publication et le bilan hormonal standard ne permettait pas de démasquer une insuffisance momentanément muette cliniquement.

B. LES ACCIDENTS EVOLUTIFS.

L'enfant porteur d'une insuffisance surrénale chronique est un sujet constamment menacé d'accident. A l'occasion d'un stress, quel qu'il soit, les besoins de l'organisme en hormones surrénaliennes augmentent brutalement et, si la glande est incapable de répondre, on observe alors une crise d'insuffisance surrénale aiguë, véritable urgence médicale.

Les causes déclenchantes sont très diverses : il s'agit souvent d'infections banales particulièrement fréquentes chez le nourrisson. On retrouve par exemple :

Des troubles digestifs, des infections de la sphère O.R.L, des affections virales communes comme la rougeole, la varicelle, les oreillons, une hyperthermie grippale ou vaccinale, une poussée dentaire, un traumatisme, une intervention chirurgicale si minime soit-elle.

En bref, les affections saisonnières pratiquement inévitables constituent une menace et rendent nécessaire une surveillance attentive.

Plus évitables, mais non moins redoutables, sont les erreurs thérapeutiques : arrêt de la cortisone par ignorance, négligence, refus de l'enfant ou

intolérance digestive passagère.

Enfin certains accidents sont imputables aux explorations exécutées en vue de compléter le bilan hormonal. Le test à l'ACTH, l'épreuve de restriction sodée sont dangereux répétons-le si certaines précautions ne sont pas observées.

De l'étude des observations colligées dans la littérature il ressort que les manifestations cliniques des accidents de décompensation aiguë sont fonction de l'âge de l'enfant.

1) Au cours de la première année les accidents liés au déficit en minéralocorticoïde dominant la scène.

Les épisodes de déshydratation extracellulaire sont les plus fréquents (23 fois). Ils surviennent brutalement et s'aggravent rapidement en l'absence d'intervention médicale. Ils s'accompagnent d'anorexie, de vomissements incoercibles, parfois de diarrhée. Grâce au traitement, les pertes d'eau et de sel sont rapidement compensées et enrayées. Par contre les troubles digestifs ne cessent pas toujours immédiatement. Ils imposent alors le maintien de la perfusion intraveineuse puis l'alimentation par gavages, surtout chez le petit nourrisson, afin d'assurer l'apport salé indispensable.

Le collapsus cardiovasculaire est noté 16 fois. Cliniquement il se traduit par une polypnée superficielle, un teint grisâtre, une hypotonie généralisée, un assourdissement des bruits du coeur, une hypotension. Dans certains cas cet état de détresse est isolé et semble lié au retentissement cardiaque de l'hyperkaliémie. Le plus souvent il vient compliquer un épisode de déshydratation hyponatrémique.

Les troubles neurologiques consistent en accès de convulsions généralisées (11 cas) et plus rarement en coma brutal (6 cas). Ils surviennent surtout au cours des infections avec hyperthermie élevée ou au stade avancé d'une déshydratation aiguë. Ceci n'est pas particulier à l'insuffisant surrénalien, surtout en ce qui concerne les convulsions avec hyperthermie si communes en pathologie infantile. Il semble bien cependant que les petits malades qui nous intéressent y soient particulièrement sensibles et que l'hypoglycémie puisse aussi en partie expliquer ces accidents. Malheureusement la glycémie n'est pas toujours dosée.

2) Au cours de la deuxième année le déficit en minéralo-corticoïde semble mieux supporté. Les accidents observés sont surtout liés au déficit en glucocorticoïdes.

Certes les accidents de déshydratation sont toujours possibles mais ils sont moins dramatiques ; le collapsus cardiovasculaire s'installe moins rapidement que dans la première année. Il s'agit surtout d'accidents neurologiques : crises convulsives généralisées, accès de léthargie, coma.

L'histoire est dans tous les cas assez stéréotypée. A l'occasion d'une affection intercurrente l'enfant refuse de manger, devient apathique, se met à vomir brutalement perd conscience ou présente des mouvements convulsifs.

Ces manifestations sont toujours d'origine hypoglycémique. Elles disparaissent rapidement après perfusion intraveineuse de sérum glucosé hypertonique. La glycémie lorsqu'elle est dosée (80 - 65 - 107 - 109 - 150) atteint des chiffres inférieurs à 0,60 g/l. Lorsqu'elle chute à un taux très bas, 0,20 g/l par exemple comme dans notre 3ème observation, la correction peut ne pas être immédiate. L'injection intraveineuse de glucosé hypertonique et d'hydrocortisone doit être répétée. Les troubles neurologiques ne disparaissent que lentement et le coma en particulier peut persister pendant quelques heures.

Habituellement les crises hypoglycémiques ne laissent pas de séquelle neurologique évidente. Signalons toutefois que le petit malade suivi par MITCHELL (109) conserve, après une crise convulsive grave à l'âge de 20 mois, une hémiplégie gauche pendant 1 mois et une hémianopsie homonyme durant presque un an. Elisabeth (cas personnel N° 3), après un coma profond, a gardé pendant 48 heures une amaurose heureusement réversible.

Bien que ceci ne soit pas propre à l'addisonnien il faut néanmoins rappeler le mauvais pronostic à long terme des accidents hypoglycémiques répétés et sévères. Ils peuvent créer des lésions cérébrales définitives à type de cicatrice épileptogène ou être tenus pour responsables de troubles caractériels ou de déficit intellectuel.

Une surveillance médicale et une éducation des parents permettent d'éviter les accidents hypoglycémiques secondaires à un apport insuffisant en hormone

gluco-corticoïde. La plupart des auteurs constatent leur disparition en augmentant franchement la dose de cortisone lors de toute affection ou agression même bénigne en apparence.

C. ACCIDENTS TERMINAUX.

En raison de leur installation brutale les crises d'insuffisance surrénale aiguë sont bien souvent mortelles chez le nourrisson. Les affections dites responsables de la mort sont multiples. Nous ne citerons que les plus fréquentes.

Les crises de déshydratation aiguë et le collapsus cardiovasculaire sont souvent irréversibles chez le nouveau-né ou au cours des premiers mois de la vie. Faute de diagnostic exact le premier accident de ce type est trop souvent mortel. Cependant, même chez le nourrisson traité, on peut se laisser surprendre par la rapidité de la décompensation.

Les infections pulmonaires, otitiques, rhinopharyngées sont redoutables parce qu'en raison même de leur banalité chez l'enfant normal on aurait tendance à les négliger.

Une intervention chirurgicale reste toujours un acte dangereux. Chez 4 enfants elle a entraîné la mort.

Enfin dans 6 observations de la littérature le petit malade meurt brutalement en dehors de tout contexte infectieux. Dans certains cas l'interrogatoire permet de retrouver quelques signes prémonitoires : modification du comportement, anorexie, apathie, qui font penser que la mort n'est subite qu'en apparence. Il s'agissait vraisemblablement d'une hypoglycémie méconnue. Dans 3 observations concernant des enfants de plus de 2 ans cette étiologie est plus que probable.

Cette éventualité est toujours à craindre car malheureusement l'enfant ne sait pas avertir son entourage. Seule une mère connaissant bien son enfant peut prévoir un éventuel accident hypoglycémique.

VI. PRONOSTIC

De toute évidence le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de la rapidité de mise en oeuvre du traitement. Après analyse des observations colligées dans la littérature on peut, du point de vue pronostic, les classer en 3 groupes.

A. Lorsque les premières manifestations cliniques surviennent dans la période néonatale (22 cas) la maladie est en règle fatale dans un délai variant entre 4 heures de vie et 5 jours. Ceci tient à la brutalité de l'accident initial et à la quasi impossibilité de faire le diagnostic si rien ne permet de l'évoquer d'emblée.

Cependant, quand le clinicien pense à cette affection, l'hormonothérapie substitutive permet la survie comme en témoignent les observations de PROVENZANO et de O'DONOHUE. Dans la première les extraits surrénaliens sauvent le nouveau-né mais leur interruption au 24ème jour de vie déclenche une crise surrénalienne aiguë irréversible. O'DONOHUE eut la chance de savoir que 2 enfants dans la fratrie étaient décédés d'hypoplasie des surrénales. Grâce au traitement précoce et prolongé son malade est encore vivant à 4 ans.

B. Si l'affection se révèle au cours du premier mois de la vie le pronostic est également très réservé puisque 30 des 47 enfants qui entrent dans ce groupe sont décédés (soit 64 % des cas).

Parfois l'accident révélateur est tellement dramatique que l'enfant meurt avant toute intervention médicale.

Le plus souvent la réhydratation et les corticoïdes intraveineux employés de façon systématique pour lever le collapsus redressent momentanément la situation mais, faute de diagnostic précis, le traitement hormonal n'est pas maintenu et un nouvel accident emporte le nourrisson.

Dans 13 cas par contre, le diagnostic fut précoce et la thérapeutique bien conduite; cela n'empêchait pas le décès au bout de quelques mois d'évolution.

La durée de survie pour ces nourrissons est variable mais courte, de 13 jours à 16 mois, en l'absence de traitement. La mort survient généralement 2 mois après les premières manifestations de la maladie.

C. Lorsque les premiers signes d'insuffisance surrénale se révèlent plus tard, c'est à dire au cours de la 1ère ou 2ème année de la vie (20 cas), la mort est moins rapide. Avec le traitement actuellement bien codifié, l'espoir de vie est appréciable.

Le début de l'affection est moins dramatique, les symptômes évocateurs : mélanodermie, asthénie, amaigrissement, précèdent les accidents aigus et orientent le clinicien vers le diagnostic. Cela permet d'effectuer un bilan hormonal complet.

Néanmoins cette affection reste grave parce qu'elle est toujours susceptible de se décompenser brutalement. En effet sur les 20 enfants de ce groupe on ne compte que 8 survivants.

Ce classement en trois groupes, des observations colligées dans la littérature avait pour but de montrer que plus la maladie débute tard dans la vie, plus grandes sont les chances de faire un diagnostic exact. Et redisons-le, sans ce préalable, pas de traitement correct et efficace qui est le seul moyen d'améliorer le pronostic de l'insuffisance surrénale chronique du nourrisson.

VII. TRAITEMENT

A. TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE SURRENALE AIGUE.

Chez le nourrisson, l'insuffisance surrénale aiguë se traduit par une déshydratation sévère hyponatrémique rapidement suivie d'un collapsus circulatoire dont les conséquences sont redoutables si la volémie n'est pas reconstituée dans les délais les plus brefs.

1) Correction des pertes hydriques et électrolytiques.

Il est urgent de rehydrater l'enfant par voie intraveineuse après avoir prélevé le minimum de sang nécessaire pour le dosage des électrolytes sanguins. La solution à perfuser comprend 1000 ml de sérum glucosé isotonique à 5 %.

et 40 ml de sérum salé hypertonique à 20 %.

On passe 50 ml/Kg de cette solution en 30 minutes puis 50 ml/Kg dans l'heure et demi suivante et 150 ml/Kg durant le reste de la journée. Ce schéma classique est adopté d'emblée lorsque l'insuffisance surrénale de l'enfant est connue. Mais chez le nourrisson en état de déshydratation aiguë il n'est pas habituel de perfuser systématiquement avec de telles quantités de sodium. Le plus souvent, la dose de sel à administrer est ajustée lorsqu'on reçoit les résultats de l'ionogramme plasmatique. Une formule simple permet de la calculer : nombre de mEq de Na à injecter = (natrémie désirée - natrémie observée) x P (Kg) x 0,7 (avant 6 mois). 5 ml de sérum chloruré sodique hypertonique à 20 % contiennent 1 g de NaCl, ce qui correspond à 17 mEq de Na.

La quantité de liquide à apporter en 24 heures est calculée en fonction

de la perte de poids initiale et de la ration alimentaire usuelle. Il est souvent nécessaire de l'augmenter pour compenser les pertes par les vomissements, la diarrhée, la sueur quand elles sont importantes.

Dans les jours qui suivent, la rehydratation par voie parentérale reste souvent nécessaire. On tient compte du degré de correction des troubles hydro-électrolytiques, de l'importance de la fuite sodée urinaire et des possibilités d'alimentation par la bouche. Il faut donc surveiller le poids, la diurèse, l'ionogramme sanguin et urinaire, le taux de l'hématocrite et des protides.

La correction des déplétions d'eau et de sel, grâce à une rehydratation bien conduite, a un effet spectaculaire sur le collapsus circulatoire, mais sans hormonothérapie substitutive l'amélioration n'est pas durable.

2) Thérapeutique hormonale.

a) Les gluco-corticoïdes sont amenés sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 4 à 5 mg/Kg/jour. Il est injecté directement dans la tubulure de perfusion. La moitié de la dose est administrée d'emblée, l'autre moitié est répartie sur les 24 heures à raison d'une injection toutes les 6 heures. Dès que l'épisode d'insuffisance surrénale aiguë est contrôlé, l'hémisuccinate d'hydrocortisone est remplacé par l'acétate de cortisone, injectable par voie intramusculaire, à la dose de 5 mg/Kg/jour en trois fois.

b) Le minéralo-corticoïde habituellement utilisé est l'acétate de Desoxycorticostérone (Syncortyl) en injection intramusculaire : 1 mg/Kg le premier jour, 2 mg/jour ensuite.

c) Les cortines naturelles, produits d'extraction des surrénales de boeuf, ont été longtemps utilisées. Une dose variable de 2 à 10 ml/jour permet de corriger la totalité des troubles addisonniens; elles ont fait la preuve de leur efficacité chez la fillette suivie par JAUDON (78).

A ce traitement il est prudent d'associer systématiquement une antibiothérapie active sur les germes banaux. En effet les poussées d'insuffisance surrénale aiguë sont déclenchées, la plupart du temps, par un épisode infectieux.

B. TRAITEMENT DE FOND DE L'INSUFFISANCE SURRENALE CHRONIQUE.

Dans un premier temps on cherche à déterminer les besoins du malade en hormone, c'est la phase d'équilibration. Cela ne peut être réalisé qu'en milieu hospitalier, le sujet étant au repos.

Le régime est normal mais enrichi en sel chez le nourrisson. Le supplément de sel de cuisine, entre 3 à 6 g par jour, est fixé en tenant compte de la valeur de la natrémie et de l'importance de la fuite sodée urinaire sous traitement.

1) Phase d'équilibration.

a) Les cortisoniques :

La cortisone et l'hydrocortisone s'utilisent de préférence aux autres corticoïdes car elles ont une action sur l'équilibre hydroélectrolytique en plus de leurs propriétés glycoprotidiques. Si l'on emploie la prednisone ou la dexaméthasone, les doses de DOCA devront être plus élevées.

Les doses d'hydrocortisone, efficaces chez l'enfant avant 2 ans, sont de 15 à 20 mg/jour. Elle se prend par voie buccale en 2 ou 3 prises, les comprimés sont dosée à 10 mg.

Avec la cortisone les doses sont légèrement plus basses : 10 à 15 mg/jour. Il s'agit de comprimés dosés à 5 et 25 mg.

b) Les minéralo-corticoïdes:

A cette phase d'équilibration, on utilise la solution huileuse d'acétate de désoxycorticostérone (ampoules de 5 à 10 mg, par voie I.M.).

La dose de base, fixée à 2 mg/jour, est modifiée selon les résultats obtenus. Le but est d'amener la kaliémie au-dessous de 5,5 mEq/l sans entraîner d'oedème ni d'hypertension artérielle.

Certains critères permettent de juger si l'apport hormonal est adéquat :

- l'ascension régulière et progressive de la courbe pondérale,
- le retour des chiffres tensionnels entre 8 et 10 cm Hg pour la maxima chez le nourrisson,
- la disparition des troubles digestifs, de l'anorexie ainsi que des troubles du caractère,
- et sur le plan biologique la normalisation de l'ionogramme plasmatique.

2) Cette phase, dite d'équilibration, dure environ 1 mois. Elle est suivie par une phase de maintien de l'équilibration selon des méthodes aussi compatibles que possible avec une existence normale.

a) La cortisone, ou l'hydrocortisone, administrées par voie buccale seront continuées à la même dose.

b) En ce qui concerne la DOCA, les injections quotidiennes sont contraignantes et entraînent une lassitude chez l'enfant ou son entourage qui peut aller jusqu'à l'arrêt du traitement. C'est pourquoi la préférence va aux autres formes de la désoxycorticostérone.

α) Les comprimés de DOCA à 100 mg pour implants ont été utilisés par BERTOYE (11) en 1964 : 100 mg chez un nourrisson de 1 an, et par l'école lyonnaise en 1960 : 200 à 400 mg chez des enfants plus âgés (58). Leur action dure 6 à 10 mois. La réapparition de l'anorexie, de l'asthénie et des troubles du caractère signifie qu'une nouvelle implantation est nécessaire.

β) Certains cliniciens choisissent le triméthylacétate de désoxycorticostérone (Percortène) injectable par voie I.M. qui agit 3 à 5 semaines. POLONOVSKI (126) et KURZ (89) ont de bons résultats en injectant, chez des nourrissons, 25 mg une fois par semaine. Dans les formes moins sévères d'hypocorticisme qui débutent après 1 an, les doses sont moins importantes variant entre 7,5 et 25 mg une fois toutes les 3 semaines (155 - 161 - 8 - 7 - 100 - 90 - 121).

γ) L'apparition dans la pharmacopée de la 9 alphafluorohydrocortisone active par voie buccale, a rendu plus confortable la vie des malades. Il s'agit d'un composé de synthèse 4,7 fois plus actif que la DOCA en ce qui concerne l'équilibre hydroélectrolytique (26). La dose de 50 à 100 microg. par jour en une prise le matin, (c'est à dire 1 ou 2 comprimés) est suffisante dans la plu-

part des cas (35 - 15 - 126 - 138 - 123 - 166). O'DONOHUE (123) avait prescrit tout d'abord une dose de 250 g par jour, l'hypertension artérielle qui suivit, disparaît lorsque la dose est ramenée à 50 gammas/jour. MITCHELL en 1959 (108) a pu maintenir chez son malade une dose de 500 gammas/jour sans incident, l'hypertension artérielle modérée en début de traitement est réversible sans modifier la posologie.

δ) L'aldostérone est le minéralocorticoïde le meilleur puisqu'il assure le retour à l'équilibre ionique sans risque de surcharge hydrique et d'hypertension artérielle. NÖTHIGER (121) équilibre facilement un jeune addisonnien avec 50 microg. par jour d'aldostérone en injection I.M. Mais ce produit n'est fourni malheureusement qu'en quantités très faibles, il n'est pas question pour l'instant de l'employer dans le traitement de fond de l'insuffisance surrénale chronique.

c) En résumé deux schémas thérapeutiques peuvent être proposés actuellement :

1) l'association de cortisone (ou d'hydrocortisone) et du per cortène retard ou l'association de cortisone et de 9 alphafluorohydrocortisone (Fluorocortisone) et l'adjonction de 3 à 6 g de sel par jour au régime alimentaire pendant les premières années de la vie.

3) Les résultats de ce traitement bihormonal sont excellents : le sujet se retrouve dans un état proche de la santé parfaite, la pigmentation cutanée, lorsqu'elle existe, s'estompe en quelques mois, mais ne disparaît pas toujours. Néanmoins une surveillance médicale régulière (mensuelle au début) est indispensable pour contrôler la croissance staturo-pondérale, la tension artérielle, le taux des électrolytes sanguins et de la glycémie.

L'arrêt de la croissance staturale est un signe de surdosage en glucocorticoïdes. Au contraire si l'asthénie, l'anorexie, les troubles du caractère réapparaissent et si la pigmentation cutanée s'accroît, il faut augmenter l'apport hormonal. On choisit habituellement d'augmenter la dose de glucocorticoïde sans modifier celle des minéralo-corticoïdes.

Le plus souvent, comme dans nos observations, l'apport insuffisant de cortisone se traduit par une décompensation rapide avec déshydratation aiguë et

hypoglycémie lors du moindre épisode infectieux. Ces accidents, pratiquement constants lorsque la dose de cortisone est inférieure à 10 mg/jour, deviennent très rares lorsque la posologie est augmentée.

4) Le retour de l'enfant dans le milieu familial doit être précédé d'une information des parents sur la maladie et les accidents qui peuvent survenir.

L'insuffisance surrénale primitive est due à une lésion des glandes qui est définitive. Le traitement substitutif doit être poursuivi sans interruption, toute la vie. Il est nécessaire d'insister sur ce point, car la guérison apparente de l'enfant pourrait mener certains parents à suspendre toute thérapeutique.

Normalement les glandes surrénales sont capables de s'adapter harmonieusement aux variations des besoins hormonaux. Cette faculté d'adaptation n'existe pas chez l'addisonnien. Or tous les stress : infection, traumatisme, intervention chirurgicale, entraînent une augmentation des besoins qui devra être couverte par l'apport exogène. Les parents doivent alors, sans attendre les signes de décompensation, doubler la dose de cortisone et de 9 alphafluorohydrocortisone et maintenir cette posologie pendant toute l'évolution de l'infection tout en augmentant l'apport de sel alimentaire. Le traitement antibiotique s'impose bien entendu simultanément. Parfois l'anorexie et les vomissements rendent toutes ces prescriptions irréalisables. Il faut recourir aux formes injectables. La prudence veut que l'enfant soit hospitalisé sans délai après avoir injecté 20 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone dilués dans 20 ml de sérum glucosé hypertonique par voie intraveineuse lentement et 5 mg de syncortil par voie intramusculaire.

L'enfant, correctement traité, peut mener une vie tout-à-fait normale. Bien que les accidents soient toujours à craindre, il faut éviter d'élever l'enfant dans un climat d'angoisse et de surprotection qui ne peut être que préjudiciable à son équilibre psychologique. Il est toutefois prudent de l'isoler au moment des épidémies infectieuses lorsqu'il fréquente l'école. Dès qu'il ne vit plus exclusivement au sein de la famille, l'enfant devra être porteur d'un document indiquant la nature de son affection, les modalités de son traitement et les soins qu'il est nécessaire de voir appliquer d'urgence en cas d'accident, d'infection, d'intervention...

5) Problème des vaccinations.

L'effet immunosuppresseur de la corticothérapie est bien connu mais il ne saurait être invoqué ici pour contre indiquer les vaccinations puisqu'il s'agit d'une hormonothérapie substitutive. Au contraire la gravité des infections, mêmes banales, chez ces sujets doit inciter à utiliser tous les moyens préventifs en notre possession. Dès que l'enfant est bien équilibré par son traitement, les vaccinations doivent être faites sous surveillance médicale :

- D.T. coq. et Polio sous forme injectable (vaccin tué)
- BCG,
- vaccin contre la rougeole,
- vaccin antigrippal chaque année. Les virus grippaux sont en effet responsables d'affections pulmonaires sévères et de crises d'insuffisance surrénale aiguë chez l'addisonnien.
- l'indication du vaccin antivariolique peut se discuter dans nos pays où la variole a pratiquement disparu et elle est habituellement contre indiquée. La vaccination fut à l'origine d'un accident de déshydratation sévère chez l'enfant suivi par POLONOVSKI (126) mais il n'était alors pas encore traité. Bien que réalisée dans les mêmes conditions nous n'avons pas noté d'incident chez nos trois enfants après la primo inoculation.

Grâce au traitement hormonal, l'avenir de ces malades semble moins sombre. Plusieurs enfants, traités depuis les premiers mois de la vie, ont atteint l'âge de 13 ans; nous manquons d'exemple pour préjuger de leur vie d'adulte.

VIII. ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOGENIE

Chez l'adulte le cortex surrénal se divise en trois régions : une zone externe, glomérulée ou arciforme, une zone moyenne, fasciculée la plus développée et une zone interne réticulée. Chez le nouveau-né l'aspect est différent car le développement des glandes surrénales n'est pas encore achevé. Le cortex foetal constitue encore la plus grande partie de la glande et le cortex adulte, à l'extérieur, n'est pas différencié en trois zones. Pour interpréter l'aspect d'une glande surrénale de nourrisson, et en particulier dans le cadre des hypoplasies, il faut tenir compte de l'histogénèse. D'autre part, la classification des hypoplasies des surrénales en plusieurs types, s'appuie sur une certaine connaissance de la physiologie des glandes surrénales pendant la vie intra-utérine. Un rappel embryologique nous permettra de préciser tous ces éléments avant d'envisager l'étude proprement dite de l'hypoplasie des surrénales.

A. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE.

L'ébauche initiale de la glande surrénale apparaît dès la fin du premier mois de gestation. Son origine est double : le cortex prend naissance à partir de l'épithélium de coelome intra-embryonnaire, la médullaire est d'origine neuroectoblastique.

1) Histogénèse.

Au stade de l'embryon de 2 cm le cortex est déjà différencié en deux zones. La zone interne, appelée cortex foetal, augmente rapidement d'épaisseur pendant la première moitié de la grossesse : au 4ème mois elle constitue 89,2 %

de la glande. La zone externe, qui formera le cortex adulte, se développe beaucoup plus lentement. A la naissance, la surrénale est une glande volumineuse, 10 à 20 fois plus grande que chez l'adulte, puisqu'elle représente 0,5 % du poids du corps contre 0,01 % chez l'adulte. On individualise toujours 2 zones au niveau du cortex. Le cortex foetal, qui représente 80 à 85 % de la glande, est entouré par le cortex "permanent" (ou adulte) constitué de 10 à 15 assises cellulaires (GIROD -66).

a) Zone foetale : Les cellules de la zone foetale, 2 à 3 fois plus grandes que les cellules de la couche périphérique, n'ont pas de disposition particulière. Elles ont un noyau volumineux, peu coloré, au sein d'un cytoplasme abondant éosinophile. Des techniques spéciales permettent de visualiser un appareil mitochondrial important et de petites enclaves lipidiques peu nombreuses. En microscopie électronique on voit de nombreuses mitochondries, un vaste reticulum endoplasmique, un ergastoplasme peu développé et quelques ribosomes disséminés. Cet aspect reflète l'activité sécrétoire de la cellule foetale.

b) Cortex permanent : il est constitué par de petites cellules basophiles possédant un noyau hypercolorable, disposées en cordons. Dans les couches les plus internes il existe de nombreuses enclaves lipidiques. L'aspect en microscopie électronique : faible développement des mitochondries et du reticulum endoplasmique, richesse en ergastoplasme et en ribosomes libres, tend à prouver que ces cellules n'ont pas d'activité sécrétoire. Les ribosomes libres, qui contiennent une quantité importante d'ARN, sont en rapport avec la synthèse des protéines cytoplasmiques. Ces deux zones ne sont séparées par aucune formation conjonctive, vasculaire ou autre.

c) Evolution post-natale. Dans les jours qui suivent la naissance le cortex permanent va se développer tandis que le cortex foetal involue. L'involution du cortex foetal est très rapide durant les premières semaines de la vie. Vers la 3ème semaine la glande a perdu 50 % de son poids. Lorsque l'enfant a 2-3 mois la zone foetale ne représente plus que 26 % de la glande. Le poids moyen des 2 glandes surrénales est passé de 6,5 g à la naissance à 3,5 grammes (62). Cette involution se traduit par une dégénérescence lipidique cytoplasmique et un aspect pycnotique du noyau des cellules foetales. La perméabilité de la paroi capillaire se modifie, il se produit un oedème interstitiel massif et une extravasation des érythrocytes. Les cellules lésées sont alors phagocytées par

les macrophages (MÄUSLE - 104). Ce processus d'involution de la zone foetale se poursuit durant toute la première année. En règle générale les cellules de type foetal ne sont plus visibles après un an mais chez certains enfants elles ne disparaissent que vers 3 ans ou plus tard encore.

Durant toute cette période, le cortex permanent se développe. A partir de la 2ème semaine la zone fasciculée se dessine. Les cellules s'ordonnent en travées.

Leur cytoplasme se charge en inclusions lipidiques. Vers le 2ème mois la zone glomérulée se reconnaît grâce à son architecture en arcades. La zone réticulée se constitue ensuite. Chez l'enfant de 2 mois 1/2 ou 3 mois on reconnaît bien la division de la corticosurrénale; zone glomérulée externe ou "zone des arcs",

- . zone fasciculée dont les cellules sont disposées en colonnes perpendiculaires à la surface de la glande,
- . zone réticulée, la plus interne, qui se différencie de la fasciculée par l'orientation irrégulière des travées cellulaires.

2) Sécrétion hormonale de la corticosurrénale foetale.

L'aspect des cellules de la zone foetale en microscopie électronique est en faveur d'une activité sécrétoire "spécialisée" qui débiterait vers le milieu de la grossesse. L'étude in vitro du cortex foetal a montré que celui-ci est un organe actif dans la stéroïdogénèse. LANMAN (91) en 1961 puis JOHANNISSON (84) en 1968 font la synthèse des travaux consacrés à l'activité enzymatique des cellules foetales. Il existe une 17 hydrolase, une 16 alphahydroxylase et une 21 hydroxylase dans la fraction mitochondriale. Il existe par contre un déficit partiel en 3 bêta-ol-déshydrogénase. Ce déficit n'entrave pas la stéroïdogénèse car la surrénale foetale utilise la progestérone placentaire durant la vie intra-utérine.

3) Corrélations endocriniennes chez le fœtus.

L'étude des surrénales chez les anencéphales a permis de prouver l'existence d'un axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans la deuxième moitié de la grossesse. Entre le 2ème et le 5ème mois de vie intra-utérine les surrénales du fœtus anencéphale sont normales; au delà il se produit une atrophie du cortex

foetal. Chez les enfants anencéphales l'antehypophyse est présente mais elle est le siège de remaniements cellulaires, et le lobe postérieur de l'hypophyse, qui paraît normal, est dépourvu de neurosécrétion histochimiquement décelable.

Il existerait deux phases dans le développement des surrénales. L'une, s'étendant jusqu'au 5ème mois de vie intra-utérine, semble indépendante de l'appareil hypothalamohypophysaire. L'autre, qui lui fait suite, nécessite l'intégrité structurale et fonctionnelle de cet appareil hypothalamohypophysaire.

Pour BENIRSCHKE (Cité par JOHANNISSON) c'est l'hormone gonadochorionique produite en grande quantité par le placenta qui stimule le développement du cortex foetal. Après le 5ème mois la production de cette hormone diminue et il se produit une involution de la zone interne du cortex foetal. Mais vers la vingtième semaine de vie la neurosécrétion hypothalamique commence. L'hypophyse foetale secrète de l'ACTH qui empêche l'involution du cortex foetal. C'est ce facteur qui fait défaut chez le fœtus anencéphale. L'ACTH secrété par la mère ne peut agir car sa demi-vie est très courte et la barrière placentaire ralentit son passage vers la circulation foetale.

L'effet de l'ACTH sur la surrénale de l'anencéphale confirme cette hypothèse. Par contre l'effet stimulant de l'hormone gonadochorionique sur le développement des surrénales foetales n'est pas prouvé.

B. LESIONS SURRENALIENNES DANS L'HYPOPLASIE DES SURRENALES.

L'étude anatomique des surrénales a été réalisée pour 58 enfants décédés brutalement sans cause apparente ou ayant présenté des signes d'insuffisance surrénale dans les deux premières années de la vie. Elle permet dans deux observations de rejeter le diagnostic d'hypoplasie des surrénales : MOORE-CERMAK (113) WEENS (168). Les surrénales sont au contraire augmentées de volume (20 g - 7,5 g) et présentent des séquelles d'hémorragie néonatale sous forme de kystes refoulant le cortex (113) ou d'une destruction de toute la glande par la fibrose.

1) Etude macroscopique.

Dans l'hypoplasie des surrénales, les glandes sont de petite taille. L'atteinte est bilatérale. Dans 4 cas l'une des surrénales est absente et l'autre

hypoplasique (41 - 136 - 170 - 89) et 6 fois il n'est pas possible de découvrir les surrénales lors de l'autopsie (1 - 51 - 89 - 97 - 149 - 155). Certains auteurs ont alors parlé d'une aplasie des surrénales mais SEELIGER (149) LINDGREN (97) et AIMONE (1) ont retrouvé des cellules surrénales en examinant la graisse suprarénale sur des coupes histologiques.

Les critères, pour parler d'hypoplasie des surrénales, varient selon les auteurs. Pour TURPIN (164) il faut que le poids des 2 surrénales ne dépasse pas 3 grammes. DHOM, cité par ROSELLI (140), considère le rapport entre le poids des 2 surrénales et le poids des corps. Il est inférieur à 1/700 chez le prématuré et à 1/800 chez le nouveau-né dans l'hypoplasie des surrénales. Dans la grande majorité des observations colligées dans la littérature le poids des 2 surrénales est inférieur à 2 grammes.

2) Etude histologique.

L'examen microscopique met en évidence :

- une zone corticale très mince,
- une zone médullaire le plus souvent normale mais qui dans certains cas est également atrophiée (64 - 18 - 179). Parfois il n'existe pas de zone médullaire, les cellules médullaires sont éparpillées entre les cellules du cortex foetal (151 - 68),
- il n'existe ni fibrose, ni inflammation, ni infiltration lymphocytaire. La présence d'un tissu fibreux contenant du calcium et de l'hémosidérine au niveau des zones médullaires et corticale permet de rattacher certaines formes d'atrophie surrénale à un processus hémorragique ancien. Deux des observations de WILLIAMS (172) et celle de BOESCH (20) ne peuvent donc pas entrer dans le cadre des hypoplasies des surrénales.

Différents types de lésions peuvent se rencontrer à l'examen microscopique au fort grossissement. KERENYI (85) en 1961 proposait une classification histopathologique des hypoplasies en 2 types :

- 1'hypoplasie de type "anencéphalique" ou hypoplasie secondaire avec :
 - . présence du "cortex permanent",
 - . absence ou réduction du "cortex foetal",
 - . Des lésions hypophysaires sont associées.
- 1'hypoplasie de type "cytomégalytique" ou hypoplasie primaire avec :

- . persistance anormale du "cortex foetal",
- . absence du "cortex permanent".

47 des 53 observations d'hypoplasie des surrénales ont fait l'objet d'une étude histologique permettant de les classer en différents types.

a) Hypoplasies de type "anencéphalique" : 15 cas.

Le cortex est uniquement constitué par quelques assises de petites cellules rondes, peu colorables, contenant de fines gouttelettes lipidiques visibles grâce à des techniques spéciales de coloration. La zone foetale est absente ou réduite à quelques cellules ce qui est surprenant car il s'agit d'enfants décédés en période néonatale dans la majorité des cas.

Chez les enfants ayant survécu quelques semaines ou plus, les trois zones du cortex adulte sont bien différenciées.

Des anomalies hypophysaires sont retrouvées dans 9 observations :

BLIZZARD (18), MOSIER (116), BREWER (25), EHRLICH (52), KERENYI (85), REID (136), DUNN (51), AIMONE (1), MONCRIEFF (111).

- absence complète de l'hypophyse : 3 cas (18 - 136 - 111),
- absence du lobe antérieur de l'hypophyse : 2 cas (25 - 51),
- atrophie du lobe antérieur et absence de cellules acidophiles : 2 cas (85 - 116),
- absence du lobe postérieur et réduction ou absence des cellules acidophiles de l'antéhypophyse : 2 cas (85 - 1),
- hypoplasie hypophysaire et nodule ectopique dans la région post-pharyngée : 1 cas (52).

Il s'y associe une hypoplasie des glandes cibles (gonades, thyroïde) dans 4 cas (18 - 116 - 25 - 136).

Dans l'observation de WELSH (170) l'hypophyse apparaît macroscopiquement normale, ainsi que dans celle de WINQUIST (175) et il n'existe pas d'anomalie des autres glandes endocrines.

Physiopathogénie :

Ce type d'hypoplasie surrénalienne paraît bien secondaire à une anomalie hypophysaire organique ou fonctionnelle. En effet les mêmes lésions sont observées chez les monstres anencéphales. Si l'on se réfère aux travaux de LANMAN et BENIRSCHE, précédemment cités, il apparaît que l'absence ou la diminution des cellules acidophiles élaborant l'ACTH est responsable du défaut de sécrétion de la zone corticale "permanente" et de l'involution prématurée de la zone "foetale". Le rôle de l'hypophyse foetale dans le développement des glandes endocrines qui sont sous sa dépendance est confirmé par l'hypoplasie et l'aspect non fonctionnel de ces glandes lorsque l'antéhypophyse est absente. L'absence de mélanodermie, dans tous les cas appartenant à ce groupe, est en faveur d'un déficit en ACTH mais le dosage n'a jamais été effectué.

Il est surprenant que les trois enfants ayant une absence complète d'hypophyse soient du sexe masculin. En effet la différenciation de l'appareil génital externe dans le sens masculin est sous la dépendance de la sécrétion de testotérone par le testicule foetal, celui-ci étant stimulé par les hormones gonadotropes hypophysaires. Il faut donc admettre que la glande pituitaire s'est développée normalement pendant les 4 premiers mois de la vie intra-utérine puis s'est atrophiée. La petite taille du pénis reflète l'activité hypophysaire insuffisante en fin de grossesse (MONCRIEFF). Le facteur responsable de l'atrophie hypophysaire est inconnu.

b) Hypoplasies de type "cytomégalytique" : 11 cas.

Le cortex est mince, entièrement constitué de grandes cellules polyédriques disposées de façon irrégulière. Le cytoplasme abondant, éosinophile, contient un noyau de taille variable, pauvre en chromatine et nucléolé. Il n'existe pas de zones qui correspondent à celles de la surrénale adulte. Dans tous les cas l'hypophyse est macroscopiquement normale.

Physiopathogénie :

La persistance du cortex "foetal" et l'absence de cortex "permanent" évoque un trouble de l'organogénèse des glandes surrénales. Il s'agirait d'une dysembryopathie touchant uniquement les surrénales. L'existence d'une pigmentation, notée dans la plupart des cas, confirme l'intégrité hypophysaire.

KERENYI (85, HARLEM (68), UTTLEY (166), WEISS (169), évoquent un défaut d'inducteur embryologique pour expliquer l'absence de zone corticale permanente qui apparaît normalement chez l'embryon avant 2 mois. La nature de cet inducteur embryologique est inconnue à l'heure actuelle, nous connaissons d'ailleurs à peine les facteurs régissant le développement de la surrénale foetale.

ATERMAN (5) émet quelques réserves sur la signification du phénomène de cytomégalie surrénale. Le même aspect histologique des surrénales a été trouvé chez des sujets addisoniens adultes. Pour cet auteur la cytomégalie serait une des réponses possibles des cellules surrénales soumises à une stimulation intense et non un caractère spécifique des cellules foetales.

c) Un certain nombre d'observations ne peuvent être classées dans ces deux types d'hypoplasie des surrénales définis par KERENYI. Chez 16 enfants décédés on découvre des glandes surrénales miniatures dont l'aspect histologique correspond à celui observé chez les enfants de même âge. Dans ces cas il existe une zone "foetale" en cours d'involution et une zone "permanente" plus ou moins bien différenciée selon l'âge de l'enfant. Par ailleurs il n'existe pas d'anomalie hypophysaire. O'DONOHUE (123) range ses observations dans le cadre des hypoplasies de type anencéphalique. Cela nous paraît contestable. En effet, si l'on s'appuie sur le fait, constaté dans plusieurs publications de cas familiaux (116 - 23 - 140 - 123 - 147 - 116 - 56), que le même type d'hypoplasie est retrouvé chez tous les membres de la fratrie touchés par l'affection, il n'est pas possible de retenir l'hypothèse d'une insuffisance hypothalamique ou hypophysaire : l'un des garçons ne présente aucune anomalie hypophysaire à l'autopsie; chez sa soeur la mélanodermie notée dès les premiers mois de la vie témoigne d'un bon fonctionnement hypophysaire; enfin le frère, âgé de 4 ans, est indemne de toute endocrinopathie autre que surrénalienne.

Physiopathogénie :

L'ACTH sécrété par l'hypophyse n'est donc pas le seul facteur intervenant sur le développement des surrénales. L'aspect histologique des glandes peut s'expliquer par un arrêt de développement consécutif soit à l'absence

d'un facteur ayant une action stimulante sur la croissance des surrénales soit à la présence d'un facteur inhibiteur. Le rôle d'un élément exogène, toxique ou infectieux, a été envisagé. Cela est peu vraisemblable étant donné que dans 3 cas de grossesses gemellaires, 1 seul des enfants présente une hypoplasie des surrénales : ROSELLI (140) et FAVARA (56). Il s'agirait donc d'un facteur propre au sujet.

Enfin, dans 3 observations concernant des enfants dont l'insuffisance surrénale débute après l'âge de 1 an, un autre type de lésion a été décrit : GARRAHAN (64), O'DONNEL (122), SHEPARD (149). Le cortex surrénal est constitué essentiellement par une zone glomérulée atrophique, la zone réticulée ne peut être identifiée et la fasciculée est réduite à l'état de trace. BONHOMME (121) considère qu'il s'agit d'un autre type d'hypoplasie qu'elle qualifie d' "intermédiaire". O'DONNEL (122) pense, au contraire, qu'il s'agit d'une rétraction corticale.

S'agit-il effectivement d'une rétraction corticale précoce ? Il semble en effet exister une rétraction centrifuge du cortex. Mais il manque les autres éléments typiques de l'atrophie primitive des surrénales décrits par De GENNES (43) : l'infiltration lymphocytaire du stroma cortical et les nodules "pseudo adénomateux" de régénération composés de grandes cellules pigmentées. ANDERSON (4) a pu mettre en évidence la présence d'anticorps antisurrénaliens chez des adultes atteints d'atrophie idiopathique des surrénales, et depuis, l'origine auto immune de l'affection est communément admise. Or chez le jeune enfant la recherche de ces auto anticorps s'avère toujours négative. Nous pensons avec BONHOMME (21) et GARRAHAN (64) que le diagnostic de rétraction corticale ne peut être retenu et qu'il s'agit d'une forme particulière d'hypoplasie congénitale des surrénales.

Il est à noter que les mêmes lésions histologiques des surrénales ont été décrites dans 2 observations de "syndrome héréditaire de non réponse à 1'ACTH" : LEMLI (95), MIGEON (107). Or l'affection débute peu après la naissance chez 4 des 6 enfants qui font l'objet de la publication de MIGEON (112) ce qui est en faveur de son origine congénitale. La plupart des enfants atteints d'insuffisance surrénale dissociée sans hypoaldostéronisme sont encore vivants lors des publications. Le déficit en 17 hydroxylase étant éliminé devant le taux normal de la corticostéronémie, il est séduisant de considérer le syndrome

individualisé par MIGEON comme une forme d'hypoplasie des surrénales où la zone glomérulée est plus ou moins conservée.

Au total :

Les observations colligées dans la littérature peuvent être regroupées en quatre types histologiques différents :

- un type "anencéphalique" avec absence de zone foetale qui serait secondaire à un déficit en ACTH.
- un type "cytomégalique" avec absence de cortex permanent. Un inducteur embryologique ferait défaut, au début de l'organogénèse. Seuls les garçons présentent ce type d'hypoplasie.
- un type où la glande surrénale miniature a une structure normale.
- un type où le trouble du développement du cortex respecte en partie la zone glomérulée. Il pourrait correspondre, sur le plan clinique, au "syndrome de non réponse à l'ACTH".

IX. ETUDE DES CAS FAMILIAUX

L'hypoplasie congénitale des surrénales est l'apanage du nourrisson. Cependant il est possible que certaines formes d'hypoplasies moins graves restent latentes cliniquement pendant quelques années et ne se décompensent que lorsque les cellules corticales s'épuisent et que les besoins de l'organisme augmentent.

En l'absence de preuve anatomique, le diagnostic n'est que probable. L'absence de maladie auto-immunitaire (hypoparathyroïdie, sclérose cérébrale diffuse, en particulier chez l'enfant) et d'anticorps antisurrénaliens chez le sujet et ses collatéraux , plaide en faveur de l'hypoplasie congénitale des surrénales mais l'on sait que les anticorps antisurrénaliens ne sont présents que dans 63,5 % des cas de rétraction corticale selon WUEPPER (178). Nous ne ferons donc que citer ces observations sans en tenir compte dans notre étude génétique.

ETUDE DES CAS FAMILIAUX

HYOPLASIE CERTAINE		HYOPLASIE PROBABLE		HYOPLASIE POSSIBLE	
Preuve anatomique pour au moins l'un des cas de la famille		Pas de preuve anatomique début entre 0 et 5 ans		Pas de preuve anatomique début après 5 ans critères négatifs	
AUTEURS	Nombre de cas	AUTEURS	Nombre de cas	AUTEURS	Nombre de cas
BICKHAM-WEISS (169)	3	BONHOMME (21)	6	BAMATTER (8)	4
BOYD-Mac DONALD (23)	3	FLEMING (57)	5	HERCBERG (73)	2
FAVARA (56)	2	GAMBARO (61)	4	MEAKIN (105)	2
KURZ (89)	4	KNIAZEV (87)	2	RAMENGHI (134)	2
MITCHELL (109)	2	NÖTHIGER (121)	6	MOZZICONACCI (117)	2
MOSIER (116)	2	SCHÄRER (8)	8	WILLIAMS (173)	3
O'DONOHUE (123)	3	SZOTOWA (157)	2		
RATH (135)	2	TOUATI (161)	5		
ROSELLI (140)	2	FRANCKS (59)	3		
SEELIGER (147)	2	MIGEON (107)	4		
SPERLING (154 bis)	3				
STEMPFEL (155)	2				
UTTLEY (166)	4				
LEMLI (95)	2				
MIGEON (107)	2				
SHEPARD (150)	2				
	40		45		15

A. ETUDE SYNTHETIQUE.

Si nous considérons les 85 cas d'insuffisance surrénale par hypoplasie répartis dans 33 familles, nous constatons les faits suivants :

- une seule génération est touchée dans 29 familles sur 33,
- deux générations sont touchées dans 4 Familles :
 - la mère et certains de ses enfants (57 - 61)
 - les neveux et un oncle maternel (89 - 107)
- une consanguinité est notée dans 4 familles.
 - les enfants sont cousins au deuxième degré : NÖTHIGER (121) et SCHÄRER cité par BAMATTER (8).
 - les parents sont cousins au premier degré : FRANCKS (59), GAMBARO (61),
- il existe une nette prédominance du sexe masculin : 55 garçons et 27 filles :
 - dans 18 familles seuls les garçons sont atteints : 41 cas,
 - dans 5 familles seules les filles sont atteintes : 11 cas,
 - dans 10 familles filles et garçons sont touchés : 33 cas.
- le nombre des sujets atteints dans la fratrie est variable :
 - 4 cas dans une famille de 4 enfants,
 - 3 cas dans 13 familles comportant entre 3 et 14 enfants,
 - 2 cas dans 18 familles comportant entre 2 et 10 enfants.

En raison du grand nombre de cas familiaux, l'origine génétique de l'hypoplasie congénitale des surrénales est pratiquement certaine. Un gène anormal serait responsable du trouble de développement des glandes surrénales.

1) D'après les lois de l'hérédité mendelienne, la maladie se transmet-tait sur le mode autosomique récessif. En effet dans la plupart des observations

- . Les enfants atteints naissent de parents sains,
- . les enfants des deux sexes peuvent être touchés.

Ne sont donc malades que les sujets homozygotes pour le gène pathologique. Ils naissent de parents sains, tous deux hétérozygotes. La proportion des enfants malades par rapport aux sujets sains dans une fratrie est théoriquement de 1 sur 4. Cela se vérifie dans les grandes familles mais dans les fratries de

3 ou 4 enfants, la proportion est plus importante : 70 malades sur 146 enfants dans les 29 familles où le nombre d'enfants est précisé. La différence entre la proportion théorique de 1 sur 4 et la proportion observée légèrement supérieure à 1 sur 2, s'explique par le fait que notre étude concerne les familles où 2 enfants au moins sont touchés. Dans les fratries de trois enfants, la probabilité est de $9/64$ pour que 2 enfants soient atteints et de $1/64$ pour que les 3 enfants soient malades lorsque les parents sont hétérozygotes, à l'opposé la probabilité pour qu'aucun de leurs enfants soit malade est de $27/64$. On voit donc qu'un grand nombre de couples hétérozygotes ayant 3 enfants échappent totalement au recensement.

Il est surprenant que le nombre des cas familiaux soit supérieur au nombre de "cas sporadiques" publiés dans la littérature. Nous pensons que de nombreux cas d'hypoplasie restent ignorés car l'examen anatomique des surrénales n'est pas encore systématique chez tout enfant décédé brutalement au cours d'une déshydratation aiguë ou sans cause apparente.

2) Dans 16 familles, seuls les garçons sont touchés. On retrouve 2 fois des sujets atteints dans les lignées maternelles (89 - 107). Les cas rapportés par WEISS (169) concernent 3 demi-frères maternels, chacun de père différent. Le gène pathologique serait donc transmis par la mère, conductrice "saine" de la tare. Tous ces éléments sont caractéristiques de l'hérédité récessive liée au chromosome "X".

L'expression de la tare chez la fille, dans ce mode de transmission est théoriquement possible lorsqu'il s'agit de fille "XO" ou lorsque la tare est présente en "double dose", la fille ayant reçu 1' "X" taré de son père malade et celui également taré, d'une mère conductrice. Mais il s'agit de cas exceptionnels et la proportion des filles atteintes, dans l'hypoplasie congénitale des surrénales est trop importante pour admettre que ce mode de transmission soit seul en cause.

B. RAPPORTS ENTRE LE MODE DE TRANSMISSION ET LE TYPE HISTOLOGIQUE DE L'HYPOPLASIE DES SURRENALES.

L'hypoplasie de type "cytomégalytique", qui ne se rencontre que chez les garçons, aucune fille n'étant atteinte dans la fratrie, apparaît comme une dysgénésie surrénalienne de transmission récessive liée à l' "X", la mère étant conductrice saine.

Les autres types d'hypoplasie se transmettraient sur le mode autosomique récessif. Mais dans les observations de BOYD (hypoplasies de type "anencéphalique") et dans les 3 cas familiaux rapportés par MIGEON (syndrome de non réponse à l'ACTH) la transmission semble liée au chromosome "X".

En conclusion de ce qui précède, l'hypoplasie congénitale des surrénales est une maladie génétique de transmission récessive. Toutes les anomalies de développement des glandes surrénales ne peuvent s'expliquer avec un seul mode de transmission. Dans de nombreuses familles, seuls les garçons sont malades : la transmission serait donc récessive liée au chromosome "X". Il s'agit dans presque tous ces cas d'une hypoplasie des surrénales du type "cytomégaly". Les autres types histologiques d'hypoplasie, qui touchent les enfants des deux sexes, se transmettraient sur le mode récessif autosomique. Le fait que les deux modes de transmission récessive soient possibles explique la prédominance de l'affection dans le sexe masculin.

LE CONSEIL GENETIQUE

Il intéresse toujours les parents d'un enfant ayant une insuffisance surrénale. Deux problèmes se posent, d'une part le risque d'avoir un autre enfant malade au cours des grossesses ultérieures et d'autre part la transmission de la tare à l'état hétérozygote chez les membres, apparemment sains, de la fratrie. Nous verrons successivement ces questions en fonction des deux modes de transmission possibles de l'hypoplasie congénitale des surrénales.

1) Transmission récessive liée au sexe. Ce type d'hérédité concerne des familles où seuls les garçons sont atteints dans la fratrie et dans la famille maternelle. Le père est sain, la mère est conductrice de la tare. Les enfants issus de leur union se répartissent ainsi théoriquement:

- 1 garçon sur deux est malade et le garçon sain ne porte pas la tare,
- les filles sont toutes saines mais 1 sur 2 est hétérozygote et pourra

transmettre la tare à sa descendance,

- si le garçon malade procrée, tous ses fils seront normaux mais toutes ses filles seront hétérozygotes donc conductrices du gène pathologique.

Il est difficile d'être aussi affirmatif pour les malades atteints d'une maladie récessive liée au chromosome "X" dont aucun cas n'est connu dans la famille. Il s'agit alors probablement d'une mutation. Si la mutation s'est faite dans la cellule germinale des grands parents maternels, la mère est hétérozygote et risque d'avoir d'autres enfants atteints. Au contraire, si la mutation s'est faite dans la cellule germinale de la mère, le risque est théoriquement nul.

2) Transmission récessive autosomique. Ce type de transmission doit être envisagé si le sujet malade est une fille mais il n'est pas exclu s'il s'agit d'un garçon. Seuls les sujets homozygotes pour le gène pathologique sont atteints. Les deux parents, apparemment sains, sont donc hétérozygotes. Le risque à chaque naissance est de 1 sur 4 que l'enfant soit homozygote donc malade. Dans la fratrie, il y a 2 chances sur 3 pour que le sujet sain soit porteur de la tare à l'état d'hétérozygote.

Les enfants d'un sujet malade, marié à un sujet normal, sont tous sains mais hétérozygotes. Mais, si le conjoint est hétérozygote, la moitié de la descendance sera homozygote pour le gène anormal donc atteinte par la maladie.

Les mariages consanguins sont donc à déconseiller formellement dans de telles familles car la fréquence des sujets hétérozygotes est beaucoup plus forte que dans la population générale.

Le dépistage des hétérozygotes par des moyens biologiques est particulièrement important lorsque la maladie est grave. Les tests biologiques à utiliser sont encore à découvrir dans le cadre des insuffisances surrénales familiales.

CONCLUSIONS

A propos de 3 observations d'insuffisance surrénale globale chez des enfants de moins de 2 ans, nous avons étudié les 92 cas analogues rapportés dans la littérature. Il s'est avéré au terme de l'étude anatomopathologique que l'hypoplasie congénitale des surrénales est la seule étiologie possible à cet âge, mis à part les cas exceptionnels de destruction partielle des glandes par un processus hémorragique en période néonatale.

Il s'agit d'une affection, plus fréquente dans le sexe masculin, qui se révèle plus ou moins tôt dans la vie par une symptomatologie variée : syndrome de détresse néonatale - déshydratation aiguë avec perte de sel - association des signes classiques de la maladie d'Addison. La mélanodermie est rarement présente dans les premiers mois, il faut donc penser systématiquement à cette maladie devant tout nourrisson qui a une fuite urinaire de sodium d'origine extra-rénale.

Les procédés courants d'exploration hormonale ne permettent pas toujours de mettre en évidence le déficit endocrinien chez le jeune enfant. La mesure des taux de sécrétion de la cortisone et de l'aldostérone sera le meilleur critère biologique quand elle ne sera plus réservée à quelques laboratoires spécialisés.

Le traitement hormonal substitutif, actuellement bien codifié, permet à un nombre croissant d'enfants de survivre et de mener une vie normale. Néanmoins cette affection reste grave. Son évolution, durant la première enfance, est souvent émaillée de poussées d'insuffisance surrénale aiguë à type de déshydratation aiguë jusque 3 ans, et de crises hypoglycémiques ensuite, qui mettent chaque fois la vie de l'enfant en danger.

La pathogénie de l'hypoplasie congénitale des surrénales n'est pas encore élucidée. La confrontation des données embryologiques et anatomopathologiques

accrédite l'hypothèse d'une origine dysgénésique secondaire à une atteinte hypophysaire dans certains cas, primaire dans les autres.

La transmission héréditaire de cette affection ne peut être mise en doute devant la forte proportion des cas familiaux. Deux modes de transmission sont possibles : la transmission récessive autosomique, et la transmission récessive liée au chromosome "X" qui serait spécifique des hypoplasies de type "cytomégalique".

Il est probable que cette entité sera démembrée en plusieurs maladies dans les années à venir, lorsque les facteurs régissant le développement des glandes surrénales seront découverts.

BIBLIOGRAPHIE

1. AIMONE V. CAMPAGNOLI C.
"Severe adrenal hypoplasia in a live-born normocephalic infant with neurohypophyseal aplasia".
Amer. J. Obstet. Gynec., 1970, 107 : 327-328.
2. ALBEAUX-FERNET M. ROMANI J.D.
"Etude des perturbations du métabolisme du sodium et de l'eau au cours de l'insuffisance surrénale".
Sem. Hôp. Paris, 1965, 41 : 825-828.
3. ALBEAUX-FERNET M. BELLOT L. CANET L.
"Hypoaldostéronisme chez l'enfant".
L'année endocrinologique XXII, 1970, 28, Masson éd., Paris.
4. ANDERSON J.R. GOUDIE R.B. GRAY K.G. TIMBURY G.C.
"Auto-antibodies in Addison's disease".
Lancet, 1957, I : 1123-1124.
5. ATERMAN K. KERENYI N. LEE M.
"Adrenal cytomegaly".
Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat., 1972, 355 : 105-122.
6. AUBERT P.
"Mélanodermie addisonienne et hormone mélanotrope".
Sem. Hôp. Paris, 1954, 30 : 3665-3667.

7. AUSSANAIRE M. JOLY C.
"Formes familiales de la maladie d'Addison chez l'enfant".
Journées parisiennes de Pédiatrie, 1968, I vol., 167-176, Flammarion éd., Paris.
8. BAMATTER F. KOEGEL R. DE HALLER J. MULLER A.F.
"Maladie d'Addison familiale".
Hely. Paediat. Acta, 1966, 21 : 109-152.
9. BATTISTINI A. FAIENZA C.
"Il morbo di Addison nel bambino".
Il Lattante, 1964, 35 : 1-60.
10. BERLIN R.
"Addison's disease : familial incidence and occurrence in association with pernicious anemia".
Acta Med. Scand., 1952, 144 : 1-6.
11. BERTOYE A. CARRON R. BERTRAND J. COTTON J.B. COTTE M.F. HARTEMAN E.
"Un cas d'insuffisance surrénale chronique évolutive à manifestation néonatale".
Pédiatrie, 1964, 19 : 353-358.
12. BERTRAND J. LORAS B. GILLY R. CAUTENET B.
"Contribution à l'étude de la sécrétion et du métabolisme du cortisol chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois".
Path. Biol., 1963, II : 997-1022.
13. BERTRAND J. LORAS B. SAEZ J. FOREST M. De PERETTE E. JEUNE M.
"Puberté précoce au cours d'une insuffisance surrénale chronique
Nouvel exemple d'endocrinopathie complexe par entraînement".
Ann. Pédiat., 1965, 41 : 772-777.
14. BESSER G.M. CULLEN D.R. IRVINE W.J. LANDON J.
"Plasma corticotrophin levels in primary and secondary adrenocortical insufficiency".
Proc. Soc. Endocr., 1969, 43 : X - XI.

15. BICKHAM R.E. SILVESTRE D. MELLINGER R.C.
"Addison's disease in half-siblings".
Henry Ford Hosp. Med. J., 1968, 16 : 157-162.
16. BIE J.
"Morbus addisonii hos born; forekomst hos to soksende".
Nord. Med., 1956, 55 : 193-198.
17. BLANCHER G. SAUVE J.L. ROSSIER A.
"La maladie d'Addison chez l'enfant".
Ann. Pédiat., 1959, 35 : 222-228.
18. BLIZZARD R.M. ALBERTS M.
"Hypopituitarism, hypoadrenalism and hypogonadism in the newborn infant".
J. Pediat., 1956, 48 : 782-792.
19. BLIZZARD R.M. CHANDLER R.W. KYLE M.A. HUNG W.
"Adrenal antibodies in Addison's disease".
Lancet, 1962, 2 : 901-903.
20. BOESCH C.
"Contribution à l'étude des insuffisances cortico-surrénales avec pertes de sel chez le nourrisson".
Thèse Méd., Besançon, 1967, N° 4 (Ronéotypée).
21. BONHOMME J.
"L'insuffisance surrénale familiale".
Thèse Méd., Lyon, 1971, (Ronéotypée).
22. BORGHINI G.
"Morbo di Addison familiare".
G. Clin. Med., 1937, 18 : 1435-1452.
23. BOYD J.F. MAC DONALD A.M.
"Adrenocortical hypoplasia in siblings".
Arch. Dis. Childh., 1960, 35 : 561-568.

24. BRETON A. GAUDIER B. PONTE C. POINGT O. DRUART R. DEBRUXELLES P.
"La maladie d'Addison et les hypocroticismes du nouveau-né".
Pédiatrie, 1962, 17 : 477-497".
25. BREWER D.B.
"Congenital absence of the pituitary gland and its consequences".
J. Path. Bact., 1957, 73 : 59 - 67.
26. BRICAIRE H.
"Le traitement des insuffisances surrénales lentes".
Rev. Prat., Paris, 1970, 20 : 1743-1757.
27. BRIGGS J.N. GOODWIN J.F. WILSON A.
"Addison's disease occurring in two brothers".
Brit. Med. J., 1951, I : 115-117.
28. BRÖCHNER-MORTENSEN K.
"Familial occurrence of Addison's disease".
Acta Med. Scand., 1956, 156 : 205-209.
29. CALDERA R. DRESCH C. RENOUX M. DAVID G. ROSSIER A.
"Insuffisance surrénale du nouveau-né à l'évolution régressive".
Arch. Franç. Pédiat., 1962, 19 : 511-521.
30. CATHRO D.M. FORSYTH C.C. CAMERON J.
"Adrenocortical response to stress in newborn infants".
Arch. Dis. Childh., 1969, 44 : 88 - 95.
31. CHAPTAL J. JEAN R. BONNET H.
"Le syndrome moniliase, maladie d'Addison, insuffisance parathyroïdienne".
XVIIème Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française,
1959, I Vol., 270-274, Déhan ed. Montpellier.
32. CHARLAS J. PAUPE J.
"Le syndrome candidose, hypoparathyroïdie chronique idiopathique, insuffisance surrénale".
Méd. Infant., Paris, 1967, 74 : 405-412.

33. CLEMENT R.
"Hypoaldostéronisme primaire par anomalie génétique de la biosynthèse de l'aldostérone".
Presse Méd., 1970, 78 : 483-484.
34. COIGNET J. MAESTRAGGI P. UNAL D. GARRIGUES J.C. BERNARD R.
"A propos d'un cas de diabète salin du nourrisson".
Méd. Infant., Paris, 1965, 72 : 559-561.
35. COSTE F. MASSIAS P.
"Les hypocorticismes d'origine thérapeutique".
Sem. Hôp. Paris, 1970, 46 : 587-615.
36. COX P.J.N.
"Congenital adrenal hypoplasia".
Proc. Roy. Soc. Med., 1962, 55 : 981-982.
37. CRAIG J.M. SCHIFF L.H. BOONE J.E.
"Chronic moniliasis associated with Addison's disease".
Amer. J. Dis. Child., 1955, 89 : 669-684.
38. CROOM D.H. CANTAB B. A. EDIN M.D.
"Addisonism as a family disease".
Lancet, 1909, I : 603-604.
39. CURSCHMANN H.
"Über familiären morbus Addison und Addisonismus".
Wien. Med. Wschr., 1940, 90 : 327-329.
40. D'ALBORA J.B. MARTIN M.M.
"Addison's disease in childhood".
Amer. J. Dis. Child., 1966, III : 208-214.
41. DEAMER W.C. SILVER H.K.
"Abnormalities in the secretion of the adrenal cortex during early life".
J. Pediat., 1950, 37 : 490-516.

42. DE COCK J. DE GRAEFF J. SMEENK D. QUERIDO A.
"Chronische primaire bijnierinsufficiëntie".
Ned. T. Geneesk., 1957, 101 : 2426-2437.
43. DE GENNES L. BRICAIRE H. BUGE A.
"Maladie d'Addison par rétraction corticale".
Presse Méd., 1952, 60 : 1355-1356.
44. DE GENNES L. COURNOT L.
"Insuffisances corticosurrénales dissociées".
Rev. Prat., Paris, 1960, 10 : 605-625.
45. DE GENNES L. BRICAIRE H.
"Une amélioration dans le traitement de la maladie d'Addison :
l'association cortisone fluorohydrocortisone".
Presse Méd., 1961, 69 : 441-442.
46. DENYS P. CORBEEL L. MALBRAIN H.
"Hypocorticisme simple congénital".
Acta Paediat. Belg., 1955, 9 : 169-182.
47. DESBOIS J.C.
"Eléments d'exploration fonctionnelle du cortex surrénalien".
Méd. Infant., Paris, 1968, 75 : 541-558.
48. DESBOIS J.C.
"Diagnostic des pertes de sel urinaires dans les premiers mois de
la vie et leurs indications thérapeutiques".
Méd. Infant., Paris, 1968, 75 : 617-628.
49. Di GEORGE A.M. PASCHKIS K.
"The syndrome of Addison's disease, hypoparathyroidism and superficial moniliasis".
Amer. J. Dis. Child., 1957, 94 : 476-478.
50. DUBOIS R. LOEB M. PERIER O. PARMENTIER R. SZLIWOWSKI H.
"Maladie d'Addison et sclérose diffuse de Schilder".
Helv. Paediat. Acta, 1964, 19 : 528-555.

51. DUNN J.M.
"Anterior pituitary and adrenal absence in a live born normocephalic infant".
Amer. J. Obstet. Gynec., 1966, 96 : 893-894.
52. EHRLICH R.M.
"Ectopic and hypoplastic pituitary with adrenal hypoplasia".
J. Pediat., 1957, 51 : 377-384.
53. FAHR Th. REICHE F.
"Zur Frage des Morbus Addison".
Frankf. Zeitschr. Path., 1919, 22 : 231-253.
54. FANCONI A. PRADER A. ISLER W. LUTHY F. SIEBENMANN R.
"Morbus Addison mit Hirnsklerose in Kindesalter. Ein hereditäres Syndrom mit X chromosomaler vererbung ? "
Helv. Paediat. Acta, 1963, 18 : 480-501.
55. FANCONI A.
"Familiäres Syndrom Von Moniliasis, Hypoparathyroidismus, und Nebennierenrinden insuffizienz."
Schweiz. Med. Wschr., 1967, 97 : 1262-1263.
56. FAVARA B.E. FRANCIOSI R.A. MILES V.
"Idiopathic adrenal hypoplasia in children".
Amer. J. Clin. Path., 1972, 57 : 287-296.
57. FLEMING R.A. MILLER J.
"A family with Addison's disease".
Brit. Med. J., 1900, I : 1014-1015.
58. FOURNIER P.
"La maladie d'Addison chez l'enfant. A propos de 5 observations comportant 2 cas familiaux".
Thèse Méd., Lyon, 1960 N° 253 (impr.).
59. FRANCKS R.C. NANCE W.E.
"Hereditary adrenocortical unresponsivness to A.C.T.H."
Pediatrics, 1970, 45 : 43-48.

60. GABURRO D. RIPA R. VOLPATO S.
"Hypoaldostéronisme chronique familial".
Méd. Infant., Paris, 1965, 72 : 553-557.
61. GAMBARO C.
"Iposurrenalismo familiare".
Pediat. Int., Roma, 1962, 12 : 335-346.
62. GARDNER L.I.
"Adrenocortical metabolism of the fetus, infant and child".
Pediatrics, 1956, 17 : 897-924.
63. GARDNER L.I.
"Newer knowledge of adrenocortical disturbances".
Pediat. Clin. N. Amer., 1957, 4 : 889-904.
64. GARRAHAN J.P. SAMPAYO R.R.L. Di PIETRO A.
"Enfermedad de Addison por atrofia de las adrenales en un niño de 16 meses".
Arch. Argent. Pediat., 1952, 37 : 220-231.
65. GEPPERT L.J. SPENCER W.A. RICHMONT A.M.
"Adrenal insufficiency in infancy. Clinical classification, review and report of case".
J. Pediat., 1950, 37 : 1-22.
66. GIROD C.
"Leçons sur les glandes endocrines".
1 Vol., 1968, 121-172, Simep éd., Lyon.
67. HAARSCHER A. BLOCH J. LEVY-SILAGY J.
"L'hématome surrénalien du nouveau-né".
Pédiatrie, 1961, 16 : 161-166.
68. HARLEM O.K. MYHRE E.
"Congenital adrenal hypoplasia".
Amer. J. Dis. Child., 1957, 94 : 696-701.

69. HARNACK G.A.
"Fetale Vergiftungen mit endokrinen Folgezuständen".
Mschr. Kinderheilk., 1968, 116 : 214-216.
70. HARRIS-JONES J.N. NIXON P.G.F.
"Familial Addison's disease with spastic paraplegia".
J. Clin. Endocr., 1955, 15 : 739-744.
71. HARVEY D. KLEVIT M.D.
"Fetal placental maternal interrelations involving steroid hormones".
Pediat. Clin. N. Amer., 1966, 13 : 59-73.
72. HEGGARTY H.
"Addison's disease in identical twins".
Brit. Med. J., 1968, I : 559.
73. HERCBERG A.M.
"Maladie d'Addison familiale chez l'enfant. A propos d'une observation".
Thèse Méd., Paris, 1968, N° 57 (dactyl.).
74. HEWITT P.H.
"Addison's disease occurring in sisters".
Brit. Med. J., 1957, 2 : 1530-1531.
75. HIEKKALA H.
"Idiopathic hypoparathyroidism, adrenal insufficiency and moniliasis in children".
Ann. Paediat. Fenn., 1964, 10 : 213-222.
76. HOEFNAGEL D. VAN DEN NOORT S. INGBAR S.H.
"Diffuse cerebral sclerosis with endocrine abnormalities in young males".
Brain, 1962, 85 : 553-568.
77. HUNG W. MIGEON C.J. PARROTT R.H.
"A possible autoimmune basis for Addison's disease in three siblings, one with idiopathic hypoparathyroidism, pernicious anemia and superficial moniliasis".
New Engl. J. Med., 1963, 269 : 658-663.

78. JAUDON J.C.
"Addison's disease in an infant".
J. Clin. Endocr., 1946, 6 : 558.
79. JAUDON J.C.
"Addison's disease in children".
J. Pediat., 1946, 28 : 737-755.
80. JAUDON J.C.
"Hypofunction of the adrenals in early life".
J. Pediat., 1946, 29 : 696-710.
81. JAUDON J.C.
"Further observations concerning hypofunction of the adrenals during early life".
J. Pediat., 1948, 32 : 641-669.
82. JEAN R. LEGRAND J.C. MEYLAN F. RIEU D. ASTRUC J.
"Hypo-aldostéronisme primaire par anomalie probable de la 18 hydroxylation".
Arch. Franç. Pédiat., 1969, 26 : 769-777.
83. JOB J.C. LAMBERTZ J. LAUDAT Ph. LAUDAT M.H. SCHOELLER J.P. ROSSIER A. BRICAIRE H.
"L'épreuve de stimulation corticosurrénale par la bêta 1-24 corticotrophine chez l'enfant".
Arch. Franç. Pédiat. 1967, 24 : 57-64.
84. JOHANNISON E.
"The foetal adrenal cortex in the human. Its ultra structure at different stages of development and in different functional states.
Acta Endocr., 1968, 58, (suppl 130) : 7-107.
85. KERENYI N.
"Congenital adrenal hypoplasia. Report of a case with extreme adrenal hypoplasia and neurohypophyseal aplasia drawing attention to certain aspects of etiology and classification".
Arch. Path., 1961, 71 : 336-343.

86. KLOSOVSKIY B.N. YANKOVA M.F. TAMBOVTSEVA A.V.
"Peculiarities of postnatal development in children in paternal Addison's disease".
Probl. Endokr. Gormonoter, 1966, 14-19.
87. KNIAZIEV Y.A. MARTCHENKO L.F. KHOMIAKOV A.Y.
"On familial Addison's disease".
Pediatrija, 1968, 6 : 83-84.
88. KOHLENBRENER R.M. SHERIDAN J.T. STEINER M.M. INOUE T.
"Fetal adrenal transplantation attempt in juvenile Addison's disease".
Pediatrics, 1963, 31 : 936-945.
89. KURZ R. LUDESCHER E. GLATZL J. BERGER H. LEDERER B.
"Morbus Addison infolge familiärer congenitaler Nebennierenhypoplasie".
Wien. Klin. Wsch., 1971, 83 : 149-153.
90. LAMBERTZ J. CALDERA R. ROSSIER A.
"Evolution lointaine d'une insuffisance surrénale dite régressive du nouveau-né".
Arch. Franç. Pédiat., 1969, 26 : 79-85.
91. LANMAN J.T.
"The adrenal gland in the human fetus. An interpretation of its physiology and unusual developmental pattern".
Pediatrics, 1961, 27 : 140-158.
92. LELONG M. JAYLE M.F. SCHOLLER R. CANLORBE P. BORNICHE P.
"Élimination des stéroïdes urinaires chez l'enfant. Statistique portant sur 734 enfants".
Ann. Pédiat., 1957, 33 : 446-453.
93. LELONG M. JAYLE M.F. CANLORBE P. SCHOLLER R. BORNICHE P.
"L'exploration par l'A.C.T.H. de la corticosurrénale de l'enfant normal".
Ann. Pédiat., 1957, 33 : 453-464.

94. LELONG M. JAYLE M.F. CANLORBE P. SCHOLLER R. BORNICHE P.
"L'exploration de la corticosurrénale de l'enfant par la corticotrophine retard".
Ann. Pédiat., 1964, 40 : 199-205.
95. LEMLI L. SMITH D.W.
"Idiopathic adrenal insufficiency in two siblings".
Maandschr. Kindergeneesk., 1966, 34 : 63-69.
96. LEPRAT J.
"Apport de la biologie au diagnostic des insuffisances surrénales".
Rev. Prat., Paris, 1970, 20 : 1683-1692.
97. LINDGREEN S.
"Congenital primary adrenal hypoplasia".
Acta Path. Microbiol. Scand., 1967, 70 : 541-548.
98. LINQUETTE M. LEFEBRE J.
"Considérations physiopathologiques et classification des insuffisances surrénales".
Rev. Prat., Paris, 1970, 20 : 1669-1681.
99. LUTON J.P.
"Insuffisance surrénale aiguë et son traitement".
Rev. Prat., Paris, 1970, 20 : 1729-1738.
100. MAC MAHON H.E. WAGNER R. WEINER D.B.
"Acute adrenal insufficiency due to congenital defect".
Amer.J. Dis. Child., 1957, 94 : 282-285.
101. MALEK R. GASCHEAU-MORIN LEGER L.
"Les lésions kystiques des surrénales. A propos d'une observation".
Presse Méd., 1960, 68 : 1017-1020.
102. MANIOS S. PANAGOU M. TSAKALIDIS D.
"Hypercalcémie idiopathique chez des triplées. Exploration de la fonction hypophyso-corticosurrénale à la corticotrophine et la Métopirone. Discussion étiopathogénique".
Arch. Franç. Pédiat., 1966, 23 : 63-81.

103. MARY F.
"Hypocorticism, hypoaldosteronism and pseudo hypoaldosteronism
in the infant. A report of 3 observations".
Thèse Méd., Paris, 1964, N° 685 (dactyl).
104. MAÜSLE E.
"Electron microscopic changes in the cortex foetalis of the human
adrenal during the first month of life".
Acta Endocr., 1971, 67, (suppl 155) : 154.
105. MEAKIN J.W. NELSON D.H. THORN G.W.
"Addison's disease in two brothers".
J. Clin. Endocr., 1959, 19 : 726-731.
106. MERSHON J.C. DIETRICH J.G.
"Hereditary Addison's disease and multiple endocrine adenomatosis
in a kindred. Autoimmune aspects".
Ann. Intern. Med., 1966, 65 : 252-258.
107. MIGEON C.J. KENNY F.M. KOWARSKI A. SNIPPES C.D. SPAULDING J.S.
"The syndrome of congenital adrenocortical unresponsiveness to
A.C.T.H. ; Report of 6 cases".
Pediat. Res., 1968, 2 : 501-513.
108. MITCHELL R.G. RHANEY K.
"Congenital adrenal hypoplasia in siblings".
Lancet, 1959, I : 488-492.
109. MITCHELL R.G. RHANEY K.
"Congenital adrenal hypoplasia".
Lancet, 1963, 2 : 1065-1066.
110. MOEHLIG R.C.
"Addison's disease followed for nine years : case report with autopsy".
J. Clin. Endocr., 1947, 7 : 134-151.

111. MONCRIEFF M.W. HILL D.S. ARCHER D. ARTHUR L.J.H.
"Congenital absence of pituitary gland and adrenal hypoplasia".
Arch. Dis. Childh., 1972, 47 : 136-137.
112. MONTELEONE J.A. MONTELEONE P.C.
"Hereditary adrenocortical unresponsivness to A.C.T.H.".
Pediatrics, 1970, 46 : 321-322.
113. MOORE F.P. CERMAK E.G.
"Adrenal cysts and adrenal insufficiency in an infant with fatal termination".
J. Pediat., 1950, 36 : 91-95.
114. MORABITO F.
"Sul morbo di Addison e le sue forme fruste nell'infanzia".
Pediatria, Napoli, 1927, 35 : 969-979.
115. MORSE W.I. COCHRANE W.A. LANDRIGAN P.L.
"Familial hypoparathyroidism with pernicious anemia, steatorrhea and adrenocortical insufficiency".
New Engl. J.Med., 1961, 264 : 1021-1026.
116. MOSIER H.D.
"Hypoplasia of the pituitary and adrenal cortex; report of occurence in twin siblings and autopsy findings".
J. Pediat., 1956, 48 : 633-639.
117. MOZZICONACCI P. L'HIRONDEL J. GIRARD F. ATTAL C.
"Maladie d'Addison familiale avec insuffisance surrénale dissociée".
Ann. Pédiat., 1960, 36 : 265-274.
118. NEUMANN J.
"Zur Addisonschen Krankheit".
Münch. Med. Wschr., 1916, 63 : 488-490.
119. NEW M.I. MILLER B. PETERSON R.E.
"Aldosterone excretion in normal children and in children with adrenal hyperplasia".
J. Clin. Invest., 1966, 45 : 412-428.

120. NEW M.I. PETERSON R.E.
"Aldosterone in childhood".
Advanc. Pediat., 1968, 15 : 111-136.
121. NÖTHIGER F.
"Familiärer Morbus Addison".
Z. Kinderheilk., 1967, 99 : 14-32.
122. O'DONNEL W.M.
"Changing pathogenesis in Addison's disease".
Arch. Intern. Med., 1950, 86 : 266-279.
123. O'DONOHUE N.V. HOLLAND P.D.J.
"Familial congenital adrenal hypoplasia".
Arch. Dis. Childh., 1968, 43 : 717-723.
124. PASQUALINI J.R.
"Biogénèse et métabolisme de l'aldostérone et des 18 hydroxycorticostéroïdes".
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1966, II : 139-154.
125. PEARSON G.W.
"Addison's disease in a 6 years old boy".
Brit. Med. J., 1962, I : 1056-1057.
126. POLONOVSKI C. ZITTOUN R. MARY F.
"Hypocorticisme global, hypoaldostéronisme et pseudohypoaldostéronisme du nourrisson".
Arch. Franç. Pédiat., 1965, 22 : 1061-1086.
127. PROVENZANO R.W.
"Adrenocortical hypoplasia in the newborn infant".
New Engl. J. Med., 1950, 242 : 87-89.
128. QUICHAUD J. LE BOZEC R. FRISON B. GALLEZ A. MASSY B. BLANCHARD J.
"Syndrome candidose hypoparathyroïdie insuffisance surrénale idiopathique chez un garçon de 10 ans. Considérations nosologiques et étiopathogéniques".
Ann. Endocr., 1969, 30 : 682-695.

129. QUINTO M.G. LEIKIN S.L. HUNG W.
"Pernicious anemia in a young girl associated with idiopathic hypoparathyroidism, familial Addison's disease and moniliasis".
J. Pediat. 1964, 64 : 241-247.
130. RAFFI A. CANAL J.P. NOIR A.
" 2 cas de diabète salin du nourrisson. Rôle de l'insuffisance surrénale".
Arch. Franç. Pédiat., 1966, 23 : 980-981.
131. RAFFI A. LONCHAMP D. BOESCH C.
"Diabète salin transitoire chez un nourrisson".
Pédiatrie, 1967, 22 : 352-353.
132. RAFFI A. OPPERMAN A. NOIR A. PAGEAUT G. BOESCH C.
Insuffisance surrénale chronique secondaire à un syndrome hémorragique néo-natal".
J. Méd. Besançon, 1967, 3 : 21-28.
133. RAFFI A. LONCHAMP D. BOESCH C.
"Le syndrome de perte de sel au cours des insuffisances surrénales chroniques du nourrisson.
Rev. Pédiat., 1968, 4 : 47-56.
134. RAMENGHI M. GOBBI U.
"La malattia di Addison nell'infanzia".
Clinica Terapeut., 1959, 17 : 3-30.
135. RATH F. STUR O. GEYER G.
"Familiärer Morbus Addison".
Z. Kinderheilk., 1969, 106 : 197-205.
136. REID J.D.
"Congenital absence of the pituitary gland".
J. Pediat., 1960, 56 : 658-664.
137. ROBERTS M.H.
"Emergencies encountered in the neonatal period".
J.A.M.A., 1949, 139 : 439-444.

138. ROBERTS M.H. BAEHREN P.F.
"Adrenocortical insufficiency observed in three male infants in one family".
J. Med. Ass. Georgia, 1952, 41 : 299-304.
139. ROBERTS G. CAWDERY J.E.
"Congenital adrenal hypoplasia".
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 1970, 77 : 654-656.
140. ROSELLI A. BARBOSA L.T.
"Congenital hypoplasia of the adrenal glands; report of two cases in sisters with necropsy".
Pediatrics, 1956, 35 : 70-75.
141. ROSSI L.
"Contributo allo studio del morbo di Addison nella prima infanzia".
Clinica Pediat., 1932, 14 : 153-162.
142. ROSSITER M.A.
"Adrenal insufficiency in two male infants".
Proc. Roy. Soc. Med., 1970, 63 : 488-489.
143. ROYER P.
"Les hypocorticismes du nouveau-né".
Actualités Pédiatriques, 1961, I Vol., 63-74. DOIN éd. Paris.
144. ROYER P. LESTRADET H. DE MENIBUS Cl. H. VERMEIL G.
"Hypoaldostéronisme familial chronique à début néonatal".
Ann. Pédiat., 1961, 37 : 133-138.
145. ROYER P. BONNETTE J. MATHIEU H. GABILAN J.C. KHUTCHKO G. ZITTOUN R.
"Pseudo-hypoaldostéronisme".
Ann. Pédiat., 1963, 39 : 596-605.
146. ROYER P. HABIB R. MATHIEU H.
"Le pseudo-hypominéralocorticisme".
Problèmes actuels de néphrologie infantile, 1963, I Vol., 147-156.
Flammarion éd., Paris.

147. RUSSELL A. LEVIN B. SINCLAIR L. OBERHOLDER V.G.
"A reversible salt-wasting syndrome of the newborn and infant".
Arch. Dis. Child., 1963, 38 : 313-325.
148. SEE G. PITHOIS B.
"L'hématome surrénal du nouveau-né".
Méd. Infant., Paris, 1965, 72 : 113-123.
149. SEELIGER H. KOCH H.R.
"Über familiäre Kongenitale Nebennierenhypoplasie mit Nebennieren-
rinden insuffizienz".
Verh. Dtsch. Ges. Path., 1968, 52 : 481-484.
150. SHEPARD T.H. LANDING B.H. MASON O. G.
"Familial Addison's disease; case reports of two sisters with corti-
coid deficiency unassociated with hypoaldosteronism".
Amer. J. Dis. Child., 1959, 97 : 154-162.
151. SIKL H.
"Addison's disease due to congenital hypoplasia of the adrenals in
an infant aged 33 days".
J. Path. Bact., 1948, 60 : 323-324.
152. SMITH T.W. HIGGINS A.R.
"Addison's disease in two brothers with serum hepatitis in one".
Mil. Surg., 1952, 110 : 180-184.
153. SMITH M.E. GOUGH J. GALPIN O.P.
"Addison's disease in identical twins".
Brit. Med. J., 1963, 2 : 1316-1323.
154. SPARROW G.R.
"Neonatal Addison's disease".
Proc. Roy. Soc. Med., 1957, 50 : 719.
- 154bis SPERLING M.A. WOLFSEN A.R. FISHER D.A.
"Congenital adrenal hypoplasia".
J. Pediat., 1973, 82 : 444-449.

155. STEMPFEL R.S. ENGEL F.L.
"A congenital familial syndrome of adrenocortical insufficiency without hypoaldosteronism".
J. Pediat., 1960, 57 : 443-451.
156. SUNDER J.H. BONESSI J.V. BALASH W.R. DANOWSKI T.S.
"Hereditary Addison's disease in relation to diabetes mellitus".
New Engl. J. Med., 1965, 272 : 818-824.
157. SWEETNAM W.P.
"Juvenile familial endocrinopathy".
Lancet, 1966, I : 463-465.
158. SYMONDS C.P.
"Familial incidence of Addison's disease".
Brit. Med. J., 1958, I : 100.
159. SZOTOWA W.
"Familial congenital adrenal insufficiency in an infant".
Przegl. Lek., 1966, 22 : 509-512.
160. TOCCAFONDI R. BORGHI A.
"Morbo di Addison familiare. Iposurrenalismo cronico parzialmente compensato insorte in padre e figlio dopo l'influenza asiatica".
Acta Genet. Med. Gem., Roma, 1962, II : 407-417.
161. TOUATI G.
"Maladie d'Addison chez l'enfant".
Thèse Méd., Paris, 1966, N° 191 (dactyl).
162. TURK J.L.
"Immunologie médicale".
I Vol., 1971, 168-199. Masson éd., Paris.
163. TURKINGTON R.W. STEMPFEL R.S.
"Adrenocortical atrophy and diffuse cerebral sclerosis".
J. Pediat., 1966, 69 : 406-412.

164. TURPIN R. LAFOURCADE J. GORIN R. CAILLE B. TERRIS J. DEFRANOUX A.
SALAMA C. NORMAND G.
"L'atrophie corticosurrénale de l'enfant".
Ann. Pédiat., 1961, 37 : 303-314.
165. ULICK S. GAUTIER E. WETTER K.K. MARKELLO J.R. YAFFE S. LOWE C.U.
"An aldosterone biosynthetic defect in a salt losing disorder".
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1964, 24 : 669-672.
166. UTTLEY W.S.
"Familial congenital adrenal hypoplasia".
Arch. Dis. Childh., 1968, 43 : 724-730.
167. WAKEFIELD E.G. SMITH E.F.
"Addison's disease, suprarenalopathies, sclerosis of the glands
of internal secretion".
Amer. J. Med. Sci., 1927, 174 : 343- 357.
168. WEENS S. GOLDEN A.
"Adrenal cortical insufficiency in infants simulating high intestinal
obstruction".
Amer. J. Roentgenol., 1955, 74 : 213-219.
169. WEISS L. MELLINGER R.C.
"Congenital adrenal hypoplasia. An X linked disease".
J. Med. Genet., 1970, 7 : 27-32.
170. WELSH J.B. MEHLIN G.B.
"Congenital adrenal aplasia".
Amer. J. Dis. Child., 1954, 87 : 319.
171. WHITAKER J. LANDING B.H. ESSELBORN V.M. WILLIAMS R.R.
"The syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypopara-
thyroidism and superficial moniliiasis".
J. Clin. Endocr., 1956, 16 : 1374-1387.
172. WILLIAMS A. ROBINSON M.J.
"Addison's disease in infancy".
Arch. Dis. Child., 1956, 31 : 265-269.

173. WILLIAMS H.E. FREEMAN M.
"Primary familial Addison's disease".
Aust. Paediat. J., 1965, I : 93-97.
174. WINKELMANN W. BETHGE H. KACKENBERG K. HEESSEN D. MIES R.
"Cortisol corticosteron und II desoxycortisol secretion bei primärer N.N.R. insuffizienz unter basalbedingungen und im Metopiron-test".
Acta Endocr., 1970, 66, (Suppl. 152) : 61.
175. WINQUIST P.G.
"Adrenal hypoplasia".
Arch. Path., 1961, 71 : 324-329.
176. WOLFF H.P.
"Aldosterone in clinical medecine".
Acta Endocr., 1967, 56, (suppl 124) : 65-86.
177. WOOD J.B. FRANKLAND A.W. JAMES V.H.J. LANDON J.
"A rapid test of adrenocortical function".
Lancet, 1965, I : 243.
178. WUEPPER K.D. WEGIENKA L.C. FUDENBERG H.H.
"Immunologic aspects of adrenocortical insufficiency".
Amer. J. Med., 1969, 46 : 206-216.
179. ZONDEK L.H. ZONDEK T.
"Congenital adrenal hypoplasia in two infants".
Acta Paediat., 1968, 57 : 250-254.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. Observations personnelles n° 1	4
n° 2	7
n° 3	23
II. Tableaux récapitulatifs des observations de la littérature ...	33
III. Etude clinique	34
A. Syndrome de détresse néonatale	35
B. Syndrome de perte de sel	36
C. L'association asthénie, amaigrissement, melanodermie	41
D. Syndrome de non reponse à l'ACTH.....	42
IV. Biologie	44
A. Syndrome humoral	44
B. Explorations stéroïdiennes	48
V. Evolution	60
VI. Pronostic	66
VII. Traitement	68
VIII. Anatomie pathologique et physiopathogénie	75
A. Rappel embryologique	75
B. Lésions surrénaliennes dans l'hypoplasie des surrénales ...	78

IX. Etude ces cas familiaux	85
Conseil génétique	88
CONCLUSIONS.....	90
BIBLIOGRAPHIE	in fine

